

U. E. R. ALEXIS CARREL

ANNEE 1978 N° 317

LES HEPATITES CHRONIQUES

Etude anatomo-clinique, immuno-biologique, pronostique et thérapeutique

(à propos de 47 observations)

Thèse

présentée à l'Université Claude-Bernard - Lyon

et soutenue publiquement le 12 juillet 1978

pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Marie-Claire REBOUL, née BAIETTO

née le 25 octobre 1946

à Viviers (Ardèche)

U. E. R. ALEXIS CARREL

ANNEE 1978 N° 317

LES HEPATITES CHRONIQUES

Etude anatomo-clinique, immuno-biologique, pronostique et thérapeutique

(à propos de 47 observations)

Thèse

présentée à l'Université Claude-Bernard - Lyon

et soutenue publiquement le 12 juillet 1978

pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Marie-Claire REBOUL, née BAIETTO

née le 25 octobre 1946

à Viviers (Ardèche)

M. E. R. BARNIERE

1902

LES HEPATITES CHRONIQUES

Thèse présentée à l'Université de Caen pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine

par M. E. R. BARNIERE

Thèse

présentée à l'Université de Caen pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine

par M. E. R. BARNIERE

Thèse présentée à l'Université de Caen pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine



M. E. R. BARNIERE

1902

1902

U N I V E R S I T E C L A U D E - B E R N A R D

=====

Président de l'Université - Professeur GERMAIN D.

Premier Vice-Président - Professeur ELBAZ E.

Secrétaire Général - M. RAMBAUD J.

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE ET LEUR DIRECTEUR.

ALEXIS CARREL - Professeur R. MORNEX

GRANGE BLANCHE - Docteur SALLE B. (Maître de Conférences Agrégé)

LYON-NORD - Docteur NEIDHARDT J.P. (Maître de Conférences Agrégé)

SUD-OUEST - Professeur NORMAND J.

BIOLOGIE HUMAINE - Docteur REVILLARD (Maître de Conférences Agrégé)

TECHNIQUES DE READAPTATION - Docteur MORGON A. (Maître de Conférences Agrégé)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES - Professeur BIZOLLON C.A.

SCIENCES ODONTOLOGIQUES - Docteur VINCENT R.

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE - M. MILLON A.

MATHEMATIQUES - Professeur COMBET E.

PHYSIQUE - Professeur DELMAU J.

CHIMIE ET BIOCHIMIE - Professeur HUET J.

SCIENCES DE LA NATURE - Professeur GINET R.

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES - Mlle le Professeur WORBE Jeanne-Françoise

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE n° 1 - Professeur POUYET B.

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE n° 2 - Professeur GALLET - Directeur ENSAM

OBSERVATOIRE - M. MONNET Guy - Astronome Adjoint

PHYSIQUE NUCLEAIRE - Professeur GUSAKOW M.

U.E.R. DE MECANIQUE - Professeur COMTE-BELLOT Geneviève.

DE L'U. E. R. ALEXIS CARREL

Anatomie pathologique - M. le Professeur TOMMASI Michel
M. le Docteur LOIRE Robert, Maître de Conférences
agréé

Bactériologie - M. le Professeur FLEURETTE Jean

Cardiologie - M. le Professeur DELAHAYE Jean-Pierre
M. le Professeur GONIN André

Chirurgie cardiaque - M. le Professeur MARET Gilbert

Chirurgie digestive - M. le Professeur FRANCILLON Jacques

Chirurgie générale - M. le Professeur LIARAS Henri
M. le Docteur SPAY, Maître de Conférences agréé

Chirurgie infantile - M. le Docteur DAUDET, Maître de Conférences agréé

Chirurgie osseuse-Orthopédique - M. le Professeur de MOURGUES Georges
M. le Docteur COMTET Jacques, Maître de
Conférences agréé

Dermatologie - M. le Docteur PERROT, Maître de Conférences agréé

Endocrinologie - M. le Docteur BERTHEZENE François, Maître de Conférences
agréé

Gastro-entérologie - M. le Professeur BEL André

Génétique générale - M. le Docteur HERMIER Michel, Maître de Conférences
agréé

Gynécologie - M. le Professeur ROCHET Yves
M. le Docteur BREMONT Alain, Maître de Conférences agréé

Hygiène - M. le Docteur MONIER Jean-Claude, Maître de Conférences agréé

Maladies infectieuses - M. GIROUD Maurice, Professeur agréé du Val de
Grâce

Maladies du sang - M. le Professeur REVOL Louis

Médecine expérimentale - M. le Professeur MORNEX René

Médecine légale - M. le Professeur ROCHE Louis

Médecine du Travail - M. le Professeur BOURRET Jacques
M. le Docteur EYSSETTE, Maître de Conférences agrégé
Néphrologie - M. le Professeur FRANCOIS Bernard
Neuro-chirurgie - M. le Professeur MANSUY Louis
M. le Docteur FISCHER Georges, Maître de Conférences
agrégé
Neurologie - M. le Professeur DEVIC Michel
Obstétrique - M. le Professeur GARMIER René
Ophtalmologie - M. le Docteur PAUPERT-RAVAULT, Maître de Conférences
agrégé
Oto-Rhino-Laryngologie - M. le Professeur MARTIN Henri
Parasitologie - M. le Docteur BATTESTI
Pédiatrie - M. le Professeur FRANCOIS René
Pharmacologie - M. le Docteur EVREUX, Maître de Conférences agrégé
Pneumo-Phtisiologie - M. le Professeur TOURAIN Roger
M. le Docteur BERNARD J.P., Maître de Conférences
agrégé
Psychologie - M. le Professeur GUYOTAT Jean
M. le Docteur MARIE-CARDINE, Maître de Conférences agrégé
Radiologie - M. le Docteur BUFFARD Pierre, Maître de Conférences agrégé
M. le Docteur CHOLLAT Louis, Maître de Conférences agrégé
Rhumatologie - M. le Docteur MEUNIER Pierre, Maître de Conférences agrégé
Séméiologie chirurgicale - M. le Docteur VIGNAL Jacques, Maître de Confé-
rences agrégé
Séméiologie médicale - M. le Professeur VIALA Jean-Jacques
Stomatologie - M. le Professeur DUMAS Pierre
Urgence - Réanimation - M. le Professeur DELEUZE Raymond
Mme le Docteur ESTANOVE Suzanne, Maître de Confé-
rences agrégé
Urologie - M. le Docteur PERRIN Paul.

- - - - -

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur GIRARD,
U.E. R. LYON-NORD

Assesseurs : Monsieur le Professeur BEL,
U.E.R. ALEXIS CARREL
Monsieur le Docteur VAUZELLE,
M.C.A. U.E.R. LYON-NORD
Monsieur le Docteur TREPO,
M.C.A. U.E.R. LYON-SUD

Cette thèse est dédiée :

- A la mémoire de mon père et de ma soeur Marie-Françoise,
- A Jean-François et à notre fille Anne-Pascale,
- A mes frères et soeurs, et leurs familles ainsi qu'à H G
- A ma belle-famille,
- A tous mes amis.

- A notre Président de thèse :

Monsieur le Professeur GIRARD.

Il a su avec une grande patience attendre l'achèvement de ce travail auquel il tenait particulièrement. Bien que ne nous ayant pas compté parmi ses élèves, nous le remercions de l'honneur qu'il nous a fait en nous confiant ce sujet, et en acceptant de le juger.

Nous espérons ne pas trop le décevoir.

- Aux membres de notre jury :

Monsieur le Professeur BEL,

Etudiante, nous avons su apprécier la clarté de son esprit et ses grandes qualités pédagogiques. Les quelques contacts que nous avons eu lors de l'élaboration de ce travail nous ont beaucoup marqués. Qu'il soit remercié d'accepter d'être l'un de nos juges.

Monsieur le Professeur VAUZELLE,

Il a su lors des quelques mois passés dans son service, inspirer cette thèse essentiellement anatomo-clinique en nous initiant à l'anatomie pathologique. Nous espérons ne pas trahir sa pensée et nous le remercions de nous juger.

Monsieur le Professeur TREPO,

Nous avons su apprécier au cours des quelques années passées à élaborer ce travail, ses multiples compétences. Il a su nous redonner amicalement courage pour mener à terme cette délicate entreprise. Nous sommes heureux de pouvoir le compter parmi nos juges.

Nous voulons remercier tout particulièrement :

- Madame le Docteur VITREY,

Son soutien amical nous fut précieux : qu'elle soit assurée de notre profonde reconnaissance et de notre fidèle amitié.

- Monsieur le Docteur PATRICOT,

La lecture des biopsies hépatiques qu'il a pratiquées avec le Professeur VAUZELLE a été le fondement de l'étude anatomo-pathologique. Qu'il en soit cordialement remercié.

- Aux secrétaires des services de gastro-entérologie des Professeurs GIRARD et BRETTE qui m'ont toujours fort gentiment reçue et aidée .

A celle qui a effectué ce travail de dactylographie.

- A nos Maîtres dans les Hôpitaux,

. Stages hospitaliers :

- .MM. le Professeur CHOLLAT et DUQUESNEL
- . M. le Professeur CREYSSEL
- . M. le Professeur PLAUCHU
- . M. le Professeur DESPIERRES
- . M. le Professeur GONIN
- . M. le Professeur DEVIC
- . M. le Docteur VIBERT

. Internat :

- . M. le Docteur NAUDIN
- . M. le Professeur VAUZELLE
- . M. le Docteur BERARD
- . M. le Docteur ARCADIO
- . M. le Professeur ROCHE
- . M. le Docteur MEGARD
- . M. le Docteur CHAPUIS
- . M. le Professeur CROISILLE
- . M. le Professeur COLOMB
- . M. le Professeur THIVOLET
- . M. le Professeur LEJEUNE
- . M. le Professeur MOULIN

- A mes camarades de l'internat de LYON.

- I N T R O D U C T I O N -

L'hépatite chronique se trouve au centre des préoccupations des hépatologues depuis une vingtaine d'années ; on ne compte plus les publications qui lui sont consacrées.

Affections fréquentes, les hépatites chroniques posent en effet des problèmes : nosologique (critères de définition et de classification), pathogénique, anatomo-pathologique et thérapeutique.

Nous avons étudié, dans ce travail, 47 cas d'hépatites chroniques sous l'angle anatomo-clinique, immuno-biologique et thérapeutique, dans l'espoir de mieux cerner les facteurs du pronostic. Nous étudierons les critères qui permettent de différencier les hépatites chroniques persistantes, qui vont évoluer favorablement, des hépatites chroniques actives, dont l'évolution va être plus ou moins péjorative, mais laissera de façon constante des séquelles définitives.

CHAPITRE I - GENERALITES SUR LES HEPATITES CHRONIQUES -

A - HISTORIQUE : grandes étapes et évolution des idées.

1 - Découverte de la maladie :

Il semble que le terme d'hépatite chronique ait été employé pour la première fois en 1945 par BARKER et coll. (10) au sujet d'hépatites virales épidémiques qui gardaient des perturbations cliniques, biologiques ou histologiques, six mois après la phase aiguë.

En 1950, WALDENSTRÖM (165) décrit une forme de maladie hépatique chez une jeune femme avec polyarthralgies, fièvre, hépato-splénomégalie, hypergammaglobulinémie et présence de cellules de Hargraves dans la moelle osseuse.

En 1951, KUNKEL et coll. (12) décrivent, chez une jeune femme, une maladie semblable d'étiologie inconnue caractérisée par la présence de plasmocytes dans le foie.

En 1953, SAINT, KING, JOSKE et FINCK (127) rapportent 39 cas d'hépatites chroniques, classés en actives et inactives sur des bases histologiques.

En 1955, JOSKE et KING (78), puis BETTLEY (19) rapportent des cas semblables d'hépatite chronique d'origine virale avec présence de cellules LE, ainsi qu'en 1956, HELLER, ZIMMERMAN, ROZINVAIG et SINGER (73) BEARN, KUNKEL et SLATER (13).

La même année, MAC KAY, TAFT et COWLING (92) décrivent 7 cas d'hépatite chronique active avec présence de cellules LE et introduisent le terme d'hépatite lupoïde. Ils suggèrent l'existence d'un mécanisme auto-immunitaire : les composants cellulaires hépatiques deviendraient antigéniques après agression virale ou autre, ce qui provoquerait une réaction auto-immune, responsable de l'évolution vers une cirrhose post-nécrotique.

D'autres cas furent rapportés par BARTHOLOMEW, HAGEDORN, CAIN et BAGGENSTOSS en 1958 (11), ARONSON et MONTGOMERY en 1959 (7), WILKINSON et SACKER en 1957 (168), FISCHER (58) et MAC KAY ET WOOD (93) en 1962. Ils décrivaient des cas de maladie hépatique identique mais sans cellules LE.

De même, en 1961, WILLCOX et ISSELBACHER (169) montrent que la même maladie peut survenir chez des hommes avec la même symptomatologie que celle rencontrée chez les femmes.

L'hépatite chronique peut survenir à tout âge :

- en 1956, GOOD (68) rapporte six observations semblables d'adolescents de 10 à 15 ans ; il souligne l'infiltration lympho-plasmocytaire du foie à l'examen histologique.

- en 1963, READ, SHERLOCK et HARRISSON (121) introduisent le terme de cirrhose active "juvénile".

- en 1960, PAGE et GOOD (106) présentent 7 observations dont 4 concernent des enfants.

- Des observations d'hépatite chronique survenant chez des femmes après la ménopause ont été rapportées en 1957 par CATTAN (27) et en 1964 par REYNOLDS (120); TISDALE en 1963 (148) attribuait de tels cas à une infection virale et proposait le terme d'hépatite subaiguë.

Nouvelle étape importante en 1965 : la description d'auto-anticorps antimitochondries par WALKER et DONIACH (167) et anti-muscle lisses par JOHNSON (76), attire l'attention sur les problèmes immunologiques. En 1968, le rattachement à l'hépatite virale B (118) de l'antigène Australia découvert en 1965 par BLUMBERG (20) ouvre définitivement la voie de l'immunopathologie.

2 - Classification de l'hépatite chronique :

En se basant sur les seuls aspects histologiques, DE GROOTE et coll. (37) ont proposé en 1968 de classer les hépatites chroniques en deux groupes de pronostic différent : l'hépatite chronique persistante (HCP) d'évolution bénigne, et l'hépatite chronique agressive (HCA) qui peut évoluer vers la cirrhose.

Ce dernier terme histologique correspond le plus souvent sur le plan clinique à l'hépatite chronique active (dite lupoïde). La limite entre HCP et HCA n'est pas toujours nette.

Depuis cette date, les problèmes de nomenclature de la maladie ont été discutés par de nombreux auteurs : SUMMERSKILL et le groupe de la Mayo Clinic proposent, pour leur part, en 1972, un schéma plus complexe avec trois sous-groupes au sein des HCA (139 - 9) ; il s'agit de trois formes histologiques de gravité croissante :

- l'hépatite chronique active ou agressive (CAH)
- l'hépatite subaiguë avec nécrose en ponts (SHB)
- l'hépatite subaiguë avec nécrose multilobulaire (SHMN)

Cette classification revêt pour ces auteurs un intérêt pronostic (8 - 6) : l'hépatite subaiguë avec nécrose en ponts ou nécrose multilobulaire évolue plus fréquemment vers la cirrhose.

BOYER en 1976 (23) fait les mêmes observations, mais ne veut pas faire de ces deux formes histologiques un groupe à part.

De même que MISTILIS (102-103), SHERLOCK (135), DESMET (45), il garde le même schéma de classification proposé par DE GROOTE en distinguant les HCP et les HCA.

En 1976, la conférence internationale de WASHINGTON (140) reprend cette classification en y intégrant des critères cliniques, biologiques, anatomiques et étiologiques de diagnostic.

Une troisième catégorie est distinguée en 1971 par POPPER et SCHAFFNER (114) : l'hépatite chronique lobulaire, intermédiaire entre HCP et HCA. Elle n'est pas retenue par la conférence internationale de 1976 (1), mais est reprise par des publications récentes (131).

La cirrhose est considérée en 1968 par DE GROOTE (36) comme un terme évolutif de l'HCA. Elle ne peut en être séparée par MISTILIS (103) qui note qu'elle est déjà présente dans un tiers des cas dès la première biopsie.

3 - Compréhension de l'étiopathogénie :

Il s'est dégagé grâce aux nombreux travaux consacrés à l'hépatite chronique, trois ordres de circonstances étiologiques.

a) auto-immune :

Les grandes étapes en sont :

- la description d'une maladie hépatique avec hypergammaglobulinémie en 1950 par WALDENSTRÖM (166) et avec présence de plasmocytes dans le foie par KUNKEL en 1951 (82).

- la description de l'hépatite lupoïde en 1956 par MAC KAY (92) qui suggère en 1963 de la traiter par corticoïde et immuno-suppresseurs (94).

- la découverte des auto-anticorps tissulaires non spécifiques d'organes : antimitochondries et antimuscles lisses en 1965 (167 - 76), puis antinucléaires et facteur rhumatoïde en 1966 (55).

- l'individualisation de cette forme de l'hépatite chronique en 1961 par MAC KAY (88) reprise en 1966 par POPPER (111) qui réunissent les cinq critères nécessaires pour parler de maladie auto-immune.

Depuis, de nombreux auteurs ont cherché à mieux cerner cette forme de la maladie (SHERLOCK (135), MISTILIS (103) SUMMERSKILL (143)), et à en mieux comprendre la pathogénie (Meyer zum Buschenfelde (75) DONIACH (49). Enfin, d'autres auteurs depuis MAC KAY en 1973 (91), tels LINDBERG en 1975 (87) et FREUDENBERG en 1977 (60) se sont attachés à l'étude des groupes tissulaires dans l'HCA.

Le traitement a fait l'objet de nombreuses études en particulier de SUMMERSKILL (130 - 32).

b) virale :

La découverte par BLUMBERG en 1964 (20) de l'antigène Australia et sa mise en évidence dans l'hépatite virale par PRINCE en 1968 (118) permettent de rattacher un grand nombre d'HCA au virus B. Cette forme d'hépatite chronique a bénéficié des nombreuses études de ce système antigénique :

- détermination de son ultra-structure en 1968 par BAYER, BLUMBERG et WERNER (12) complété par les travaux de DANE en 1970 (33).

- mise en évidence des trois antigènes (Ag) associés au virus HB Ag de surface HBS, Ag nucléocapsidique ou Ag HBC (ALMEIDA en 1971) (3) et l'Ag e encore mal localisé (MAGNIUS en 1972) (97) qui caractérise l'évolutivité et l'infectiosité de l'infection HB et qui aurait une importance pronostique (164-56-109)

- détection de ces antigènes dans le foie :

- . par immunofluorescence directe pour l'Ag HBS localisé dans les cytoplasmes des hépatocytes infectés (BLUMBERG en 1969 (100) SCHAFFNER en 1974 (129) et pour l'Ag HBC localisé dans le noyau des hépatocytes (PRINCE et TREPO en 1975 (156).
- . par des colorations histochimiques à l'orcéine et à la paraldehyde fuschine de GOMORI (travaux de SCHIKATA en 1974 (136) pour visualiser l'Ag HBS dans le cytoplasme des hépatocytes et des cellules de KUPFER.

La responsabilité d'autres virus que le virus B est difficile à affirmer : le virus A semble donner exceptionnellement des hépatites chroniques (104) et on ne sait pas quel rôle jouerait un hypothétique virus C dans leur genèse (153).

c) médicamenteuse :

REYNOLDS, en 1971 (123) a, le premier, rapporté une atteinte hépatique avec présence de cellules LE, d'anticorps et lésions histologiques d'HCA, après l'absorption de laxatifs contenant de l'oxyphénisatine. GOLDSTEIN et MISTILIS en 1973 (67), dans une étude de 21 cas d'HCA rapportent 14 étiologies médicamenteuses, 9 cas dus à l'oxyphénisatine et 5 cas à l'alphaméthyl dopa.

La même année, RUSSEL (123) rapporte des cas sporadiques à la chlorpromazine, et MADDREY met en cause l'isoniazide (95).

En 1974, GOLDSTEIN (170) et ZIMMERMAN (172) décrivent des atteintes hépatiques secondaires à la prise d'aspirine, et THOMAS (145) à l'halothane.

Plus récemment, en 1977, BEAUGRAND et Coll. (14) mettent en cause un nouveau médicament le maléate de perhexiline.

D'autres étiologies, beaucoup plus rares, ont été rapportées telles la maladie de WILSON décrite comme responsable de 5 % des cas d'HCA, ou de cirrhose post-nécrotique "idiopathique" en 1972 par STERNLIEB (141).

4 - Le traitement :

L'HCP étant considérée de bon pronostic (DE GROOTE 1968 (37), la plupart des auteurs dont SHERLOCK (135) et SIDI et MICHEL (137) dans une étude perspective de 100 cas, s'accordent pour ne pas traiter cette maladie.

Par contre, dès 1963, MAC KAY (94) propose les corticoïdes et les immunosuppresseurs pour traiter les "hépatites lupoïdes". Le premier essai contrôlé a été publié par COOK et Coll. (31) en 1971 : ils avaient utilisé à LONDRES, de 1963 à 1967, la Prednisolone seule qui avait amené une augmentation significative de la survie.

Puis, second essai contrôlé, réalisé de 1967 à 1970, par le Groupe de la Mayo Clinic et publié en 1972 (139) : la Prednisolone seule ou l'association Prednisolone - Azathioprine augmente également le nombre des rémissions.

Enfin, une étude réalisée de 1968 à 1971, au King's College Hospital et publiée en 1973 (105) montre que la Prednisolone seule est plus efficace sur la survie que l'Azathioprine seule.

SUMMERSKILL, dans une revue récente (32) pose les indications du traitement de l'HCA. D'autres thérapeutiques ont pu être proposées :

- l'interferon leucocytaire humain (GREENBERG en 1976 (69),
- le facteur de transfert en 1976 par TONG et REDEKER (149),
- la D Penicillamine dans le cas d'HCA par maladie de WILSON (LARUSSO et SUMMERSKILL en 1976 (83) cité par SUMMERSKILL (32),
- la Colchicine (32).

B - MISE AU POINT DES CONNAISSANCES ACTUELLES

1 - Définition :

On peut, avec S. SHERLOCK (135), définir l'hépatite chronique comme une "réaction inflammatoire chronique hépatique se manifestant par des anomalies biologiques et histologiques sans amélioration depuis au moins six mois".

Cette même définition a été reprise par la Conférence Internationale de WASHINGTON en 1976 (140), qui retient le même délai de six mois pour parler de chronicité. Cette durée varie cependant selon certains auteurs de 10 semaines pour POPPER (114) ou SUMMERSKILL (32) à un an pour BECKER (15).

Cette même association internationale (140) retient comme synonymes les termes d'hépatite chronique active, de maladie chronique active du foie (CALD des auteurs de la Mayo Clinic (61) et d'hépatite chronique agressive (appellation morphologique). Elle rejette ceux d'hépatite subaiguë et de nécrose hépatique subaiguë.

MISTILIS (102) souligne que le terme d'hépatite chronique active (HCA) réunit deux caractères essentiels de la maladie : sa chronicité et les épisodes surajoutés de maladie active.

Bien qu'il s'agisse de maladie touchant de nombreux organes, le terme d'HCA attire l'attention sur celui qui est le plus atteint.

2 - Nomenclature :

La classification des hépatites chroniques utilisée actuellement est celle qui a été décrite en 1976 par la Conférence Internationale de WASHINGTON (140) : elle reste donc basée sur des critères morphologiques distinguant l'hépatite chronique persistante et l'hépatite chronique active, mais elle intègre les données cliniques, biologiques, immunologiques et virologiques.

Cette association internationale (140) définit l'hépatite chronique persistante (HCP) comme une maladie présumée bénigne, caractérisée par une inflammation hépatique modérée, mais dont les séquelles, à long terme, ne sont pas connues : elle évolue rarement vers l'HCA, mais peut être difficile à différencier du stade inactif (spontané ou induit par un traitement) d'une HCA.

L'hépatite chronique active est définie comme une atteinte inflammatoire continue du foie pouvant progresser vers une maladie plus sévère, voire une cirrhose, persister inchangée ou rétrocéder (spontanément ou sous l'influence du traitement).

La troisième catégorie proposée en 1971 par POPPER et SCHAFFNER (114), d'hépatite chronique lobulaire n'a pas été retenue par la Conférence internationale de WASHINGTON, qui l'assimile à une hépatite virale persistante depuis plus de 6 mois (1). Cependant, SCHEUER, dans un article récent (131) repose le problème de cette entité particulière sur le plan histologique, à mi-chemin entre une hépatite aiguë, mais d'évolution chronique, l'HCP et l'HCA : il la classe entre ces deux dernières catégories sur le plan histologique.

3 - Etiologie :

Divers agents étiologiques peuvent provoquer les mêmes altérations morphologiques au sein du parenchyme hépatique (45) (35).

a) étiologie virale :

L'amélioration des techniques de détection du virus de l'hépatite permet de l'impliquer comme agent étiologique dans un plus grand nombre de cas d'hépatites chroniques : ce sont surtout le dosage radio-immunologique et l'hémagglutination passive qui permettent de rechercher l'Ag HBs et son anticorps et l'anticorps anti HBe dans le sérum (155).

L'anti HBc semble être un marqueur plus sensible que l'Ag HBs : BOUES et Coll. (22) l'ont récemment détecté chez 25 sujets, dans une série de 65 HCA où l'Ag HBs était négatif.

La recherche des sous-types de l'Ag HBs "a" et "d" ou "y" permettant de définir deux types antigéniques a d et a y (84) n'a pas permis de les rattacher à une forme clinique particulière d'hépatite.

Les pourcentages d'HCA Ag Au positif relevés dans la littérature varient de 30 à 60 %. DESMET en rapporte un pourcentage de cas assez élevés : 68 % de l'ensemble des hépatites chroniques (45), l'Ag HBs ayant été recherché au niveau du tissu hépatique par immunofluorescence.

L'antigène e a été trouvé (155) dans 58 % des HCA positifs pour l'Ag HBs et l'anticorps anti e dans 7 % des cas.

L'HCP est souvent considérée comme une séquelle d'hépatite virale aiguë de type A ou B (140). SHERLOCK, en 1974 (135) rapporte dans une série de 20 malades, plus de 50 % d'antécédents d'hépatite aiguë.

On estime globalement (35) que le risque de développement d'une hépatite chronique active après une hépatite aiguë due au virus B est de 2 à 4 %.

Quant aux autres virus A et l'hypothétique virus C, leur rôle dans l'étiologie de l'HCA est actuellement très mal connu.

b) étiologie médicamenteuse :

Elle représente un groupe d'HCA facilement diagnostiqué, car peu de produits sont encore actuellement reconnus comme pouvant être en cause.

Deux conditions sont nécessaires pour l'obtention d'une hépatite chronique (35) :

- le médicament doit provoquer une nécrose des hépatocytes
- l'administration du médicament doit être prolongée.

Les produits en cause sont :

- les laxatifs contenant de l'oxyphénisatine, peu utilisés en France (123).
- l'isoniazide (95), l'alphaméthyl dopa (96), la nitrofurantoïne (80) ou même l'aspirine (170-172).

Des cas sporadiques ont été signalés à l'halothane (145), à la chlopromazine (125) et au maléate de perhexiline (14).

La réversibilité, tant biologique qu'histologique, après arrêt du toxique a été rapportée dans un nombre important de cas (102).

Il est probable qu'avec le nombre croissant de médicaments hépatotoxiques, des cas de plus en plus nombreux seront décrits (102).

c) étiologie auto-immune :

Dans les cas où l'on ne peut retrouver une étiologie connue (médicament, virus B), on admet que l'HCA est d'origine auto-immune. Elle est caractérisée par :

- sa survenue plus fréquente chez la femme (85 % des cas d'après TREPO (134), 90 % des cas d'après BENHAMOU (17), entre 20 et 50 ans (134-17).
- la plus grande fréquence de manifestations systémiques (étude de DIETRICHSON en 1975 sur une série de 50 malades (47) souvent de type immunitaire (syndrome de SJÖGREN - thyroïdite de HASHIMOTO ...)
- la présence d'auto-anticorps (17) (anti-muscles lisses dans 50 à 60 % des cas, anti-mitochondries et anti-nucléaires) alors que l'Ag HBs est absent.
- l'importance de l'hypergammaglobulinémie
- la plus grande fréquence des groupes tissulaires HLA A1 et HLA B8 dans ce type d'HCA (60) évoquant la possibilité de troubles de l'immunorégulation des gènes (32).
- l'efficacité des traitements immuno-suppresseurs (130).

d) autres étiologies :

Il convient d'éliminer chez tout sujet de moins de 30 ans, présentant un tableau d'hépatite chronique idiopathique, l'hypothèse d'une maladie de WILSON par déficience en céruloplasmine (141).

De même dans la période néo-natale, des infections virales, telles la rubéole et la maladie des inclusions cystomégaliques, sans compter l'antigène Australia peuvent être à l'origine d'hépatites agressives (135).

TREPO et THIVOLET en 1970 (158) rapportent des cas de périartérite noueuse avec présence d'antigène Australia : les lésions histologiques hépatiques vont des images d'hépatite aiguë ou persistante à celles d'hépatite chronique active (119).

4 - Clinique et biologie :

La symptomatologie étant très différente selon qu'il s'agit d'une HCP ou d'une HCA, nous allons distinguer ces deux formes :

a) Hépatite chronique persistante :

Elle survient chez le sujet jeune (30 ans) dans les deux sexes (137).

L'association internationale pour l'étude des maladies du foie (140) dans les critères cliniques du diagnostic de l'HCP, note qu'elle est le plus souvent asymptomatique, mais que parfois sont décrits une asthénie, un amaigrissement et des douleurs abdominales. Ceci peut survenir dans les suites d'un épisode d'hépatite virale aiguë ou isolément (135).

L'examen clinique est pauvre : le foie peut être sensible ou légèrement augmenté de volume (140).

Le diagnostic sera parfois posé devant des troubles biologiques isolés :

- élévation modérée et variable dans le temps des transaminases
- le taux de bilirubine est normal ou légèrement augmenté
- les Ig G peuvent être élevées modérément, ce qui différencie les HCP des HCA (135).
- l'Ag HBs est retrouvé dans le sérum dans 30 à 40 % des cas (137)
- l'Ag e est retrouvé dans 46 % des HCP Ag HBS positives (109)
- l'HCP peut être associée à une colite ulcéreuse chronique, ou à d'autres maladies intestinales chroniques au long cours, telles une iléite de CRONN, une amibiase ou une salmonellose (135).

b) Hépatite chronique active :

1 - Signes cliniques -

Elle survient plus fréquemment chez des femmes (70 % des cas d'après SHERLOCK (135) et dans 50 % des cas entre 10 et 30 ans .

Le début de la maladie peut être aigu ou, plus souvent, insidieux, (70 % d'après MISTILIS (102), parfois dans les suites d'un épisode d'hépatite virale aiguë (140).

- signes d'atteintes hépatiques :

La première manifestation qui reste souvent isolée est l'asthénie : le diagnostic d'HCA ne pourra être évoqué que quand s'y associeront des signes plus évocateurs, tels des douleurs de l'hypochondre droit et un ictère (35) : 20 % des malades restent anictériques (102- 89) et les épisodes d'ictère grave surviennent souvent lors des poussées évolutives de la maladie. Il en est de même pour l'aménorrhée qui est alors habituelle (135).

L'examen clinique retrouve une hépatomégalie dans 75 % des cas : dans 1/3 des cas, le foie déborde de 6 à 12 cm le rebord costal et il est

noté de consistance molle dans 30 % des cas (102). Une splénomégalie est notée dans 50 % des cas, même en l'absence de tout autre signe d'hypertension portale (102).

Des angiomes stellaires sont présents dans 50 % des cas, isolés sur la face, le dos et les membres supérieurs, alors qu'ils forment des placards érythémateux diffus à la base du cou (102) : ils évoluent parallèlement à l'activité de la maladie (135). Les signes d'hypertension portale ou d'encéphalopathie hépatique sont rarement rencontrés à un stade précoce.

- signes systématiques :

L'hépatite chronique peut être accompagnée de diverses manifestations extra-hépatiques, dans environ la moitié des cas (103).

Elles peuvent précéder la maladie, débiter avec elle, ou plus fréquemment apparaître alors que l'atteinte hépatique est déjà connue (100).

. les manifestations rhumatismales sont couramment observées (fréquence moyenne : 17 % d'après BUFFET et ETIENNE (25) : il s'agit dans 80 % des cas d'arthralgies, plus rarement d'arthrites, elles sont polyarticulaires, atteignant surtout les grosses articulations, souvent migratrices, évoluant parallèlement aux poussées de la maladie et régressent sans laisser de séquelles, même dans les cas où tous les éléments d'une polyarthrite rhumatoïde sont réunis (102).

. les lésions cutanées : leur fréquence moyenne est de 17 % (25). Elles sont polymorphes : SHERLOCK (135) décrit une lésion cutanée spécifique : il s'agit d'une éruption chronique du tronc et des membres caractérisée par des papules inflammatoires avec une croûte centrale et des lésions sous forme de cicatrices déprimées. Sont rapportés également : une urticaire, de l'acné, des éruptions lupiques, des érythèmes noueux, vitiligo, impetigo, purpura, des ulcères de jambes.

Des observations de périartérite noueuse et d'hépatite chronique active ont été rapportées (119) avec présence d'antigène Australia.

. l'atteinte rénale : elle est notée dans 12 % des cas (25) : les deux manifestations les plus fréquentes (80 % des atteintes rénales (25) sont l'acidose tubulaire et la glomérulo-néphrite chronique qui est parfois découverte à la ponction biopsie rénale en l'absence de signes biologiques (102). L'insuffisance rénale est rare, mais peut survenir au stade terminal de la maladie dans le cadre d'un syndrome hépato-rénal (102).

. atteinte colique : ce sont surtout les diarrhées chroniques (25 % des cas pour MISTILIS (103). Des associations de recto-colite ulcéreuse et d'HCA de moins bon pronostic, peuvent être rencontrées dans 11 % des cas (102).

. le syndrome de SJÖGREN : rencontré dans 20 % des cas (25), il doit être recherché systématiquement par le test de SCHIRMER et la scintigraphie des glandes salivaires.

. les autres manifestations : elles sont plus rarement observées. Ce sont des thyroïdites de HASHIMOTO, de l'hirsutisme, une obésité tronculaire avec faciès cushingoïde, un diabète (102) ; des manifestations pleuro-pulmonaires à type de pleurésie inflammatoire et de fibroses alvéolaires (25) ; des anémies hémolytiques auto-immunes (107), des myocardiopathies, des polymyosites, des lymphadenopathies (25), des cryoglobulinémies (143), des syndrômes de RAYNAUD (154).

Ces manifestations systémiques sont en général plus souvent observées au cours de la forme auto-immune des hépatites chroniques.

2 - signes biologiques :

Les deux perturbations biologiques principales qui reflètent l'activité de la maladie sont l'augmentation des transaminases et celle des gamma-globulines sériques.

Les transaminases et, particulièrement, le taux des SGOT (transaminases glutama - oxaloacétiques du sérum) reflètent le degré de nécrose hépatocytaire (102) : elles sont en général modérément élevées entre cinq et dix fois la limite supérieure de la normale (17).

L'hypergammaglobulinémie est habituelle au cours des HCA atteignant généralement deux fois leur valeur normale (35). Cette augmentation porte surtout sur les IgG (135) (immunoglobulines G) mais les trois classes d'immunoglobulines peuvent être élevées (102).

Rarement peut être rencontrée une immunoglobuline monoclonale (135).

La bilirubine excède rarement 20 mg/100 ml, lors des phases actives de la maladie. Elle reste inférieure ou égale à 2 mg/100 ml (102).

Les phosphatases alcalines sont habituellement élevées de manière modérée au début de la maladie et lors des poussées évolutives. Elles peuvent également être augmentées par des phénomènes de régénération hépatique ou lors du développement d'un hépatome (102).

L'élimination de la BSP (bromo sulfone phthaléine) est diminuée (35) ; l'hypoalbuminémie est observée lors des périodes d'activité de l'hépatite chronique et au stade de cirrhose. Le taux de prothrombine peut être abaissé à un stade précoce (135), alors que la cirrhose n'est pas encore patente.

S'associent à ces troubles biologiques hépatiques, des perturbations hématologiques : anémie normochrome modérée, thrombopénie inférieure à 100 000 plaquettes/mm³ (102). Ces troubles sont probablement à rattacher à l'hyper-splénisme.

Devant toute HCA doivent être recherchées des perturbations immunologiques :

- présence d'auto-anticorps : anti-muscles lisses (AML) à une fréquence élevée (67 % des cas pour SHERLOCK (135), 60 % des cas pour TREPO (134) ; anticorps antimitochondries (AM) dans 15 % des cas (132) à 28 % des cas (135) et anticorps anti-nucléaires (AN) dans 30 à 50 % des cas. Des cellules LE peuvent être associées dans 15 % des cas (135).

La recherche couplée de l'Ag HBS et de ces anticorps a permis d'individualiser les HCA négatives pour l'Ag HBS possédant des Ig G augmentées, un titre élevé d'AML et des AN et AM à la différence du groupe des HCA positives pour l'Ag HBS (53) : il existe donc deux groupes étiopathogéniques différents.

- . le complément sérique est abaissé surtout au niveau de ses fractions C3 et C4, mais également C6 : cette anomalie persiste sous corticothérapie alors que les autres fonctions hépatiques s'améliorent (147). Il faut peut être expliquer cette chute du complément par un défaut de synthèse hépatique (143) ou par consommation au niveau des immuns complexes.

- . le facteur rhumatoïde est également retrouvé : DIETRICHSON a trouvé un test de WAALER ROSE positif dans 11 % des cas et un latex dans 51 % des cas (47)

- . la présence d'immuns complexes circulants (18).

5 - Histologie :

L'histopathologie est l'un des critères les plus fidèles dans la définition et la classification de l'hépatite chronique, bien qu'elle ne représente que l'un des critères diagnostiques (45).

a) techniques complémentaires de l'anatomo-pathologie :

L'hépatite chronique étant beaucoup plus fréquemment rencontrée dans l'hépatite B, de nombreuses techniques de mise en évidence du virus B ont été recherchées et utilisées.

La distribution, la quantité de cellules infectées et l'aspect de ces cellules a fait l'objet de nombreuses études : HADZIYANNIS (71) a décrit un type particulier d'hépatocytes, caractérisés par un aspect finement granulaire et diffus du cytoplasme. Ces hépatocytes en verre dépoli ("ground glass hépatocytes" de la littérature anglo-saxonne) sont porteurs d'inclusions qui correspondent en immunofluorescence à des agrégats d'Ag HBS.

Plus récemment, SHIKATA (136), étudiant une série de colorations histochimiques a démontré la validité de la coloration à l'orcéine modifiée et de l'aldéhyde fuschine de GOMORI. De nombreux auteurs (40 - 161) ont confirmé l'intérêt de ces techniques qui permettent de visualiser sur des coupes histologiques, l'Ag HBS dans le cytoplasme des "ground glass hépatocytes". Une étude (40) réalisée sur 51 hépatites chroniques à Antigène Australia par les colorations à l'orcéine, montre des résultats positifs dans 2/3 des cas avec une distribution irrégulière des cellules orcéine positives dans les biopsies : ceci est probablement à rattacher à la distribution bigarrée des lésions dans le foie.

L'étude, en microscope électronique, a permis d'identifier plus précisément ces particules virales caractérisées par des structures tubulaires et circulaires (62) correspondant à l'enveloppe du virus.

L'immunultramicroscopie a apporté la preuve que ces structures appartenaient bien au virus B en y retrouvant l'Ag HBS.

L'antigène HBS est présent dans le cytoplasme des hépatocytes, parfois dans les cellules de KUPFER, mais jamais dans le noyau. Il existe

une relation inverse entre le degré de dommages cellulaires et le titre d'antigènes circulants (52). Schématiquement, on observe d'autant plus d'Ag HBS dans le cytoplasme que l'infection est mieux tolérée (151). Cependant, des ground glass hépatocytes peuvent être rencontrés dans l'HCA ou la cirrhose inactive (131).

En IF, les noyaux des ground glass hépatocytes ne révèlent qu'exceptionnellement la présence d'HBC (44). Un aspect périmembranaire particulier de l'Ag HBS réalisant une fluorescence en nid d'abeilles serait associé électivement à l'HC (151).

Il est possible de plus de différencier HCP et HCA : la fluorescence à l'Ag HBS est localisée à la périphérie du cytoplasme ou à la membrane cellulaire des hépatocytes dans l'HCA, alors que tout le cytoplasme est coloré dans les HCP (40). DESMET note également (120) que la fluorescence cytoplasmique dans l'HCP est répartie de manière diffuse dans les lobules hépatiques, alors qu'elle ne touche qu'un petit nombre d'hépatocytes dans l'HCA.

Certains auteurs (34) ont également noté en IF des dépôts d'IgG et d'AML dans le foie de malades atteints d'HCA.

b) classification :

L'hépatite chronique correspond en fait à un large éventail de maladie allant sur le plan histologique d'un foie proche de la normale à l'architecture totalement modifiée de la cirrhose (43). Il est important de distinguer les différents groupes d'hépatite chronique, leurs implications pronostiques et thérapeutiques étant différentes.

1 - Hépatite chronique persistante :

Elle correspond à l' "hépatite portale" (112) : elle est, en effet, surtout caractérisée par une infiltration inflammatoire de l'espace porte ; de densité variable, elle est formée de lymphocytes, d'histiocytes, de quelques plasmocytes et parfois de polymucléaires. Cette infiltration lymphocytaire est parfois à disposition folliculaire.

La limite entre l'espace porte et le parenchyme avoisinant est nette, car il n'y a pas d'extension de l'infiltration inflammatoire en dehors de l'espace porte (43).

Les aspirations parenchymateuses lobulaires sont minimales, quoique des lésions d'hépatite aiguë puissent être surajoutées (nécrose focale, ballonnisation des hépatocytes).

2 - Hépatite chronique active :

L'hépatite chronique agressive est caractérisée par une atteinte portale et périportale plus sévère (43). L'infiltration inflammatoire lymphoplasmocytaire dépasse les limites de l'espace porte ; elle est accompagnée d'une dégénérescence progressive suivie d'une nécrose des cellules parenchymateuses des cellules avoisinantes dénommée la nécrose parcellaire périportale (piecemeal necrosis). Ce type correspond à l'hépatite périportale (114). Sur le plan de coupe examiné, on peut ne retrouver que les amas inflammatoires à distance des espaces portes, sans nécrose hépatocytaire. Ceci peut être considéré comme un équivalent de la piecemeal necrosis.

Ultérieurement, se forment des septa conjonctifs qui ont tendance à s'étendre dans le parenchyme : ces septa sont considérés comme actifs car ils semblent être formés par l'infiltration inflammatoire et la prolifération fibroblastique, plus que par le collapsus des fibres pré-existantes (septa dits alors passifs).

Selon le degré d'activité inflammatoire (41 - 36), il est classique de subdiviser les hépatites chroniques agressives en deux groupes :

- . catégorie A : à activité modérée
- . catégorie B : à activité sévère.

Le type A est caractérisé par un degré modéré de précemealnecrosis autour des espaces portes sans formation importante de septa interlobulaires.

Le type B, au contraire, comporte une précemealnecrosis plus prononcée et une infiltration inflammatoire très dense des espaces portes avec formation de septa intra-lobulaires.

En réalité, tous les degrés existent entre des HC agressives débutantes encore peu sclérogènes et des formes d'activité prononcée proches, sinon indiscernables d'une authentique cirrhose (158).

MISTILIS et BLACKBURN (103) - (102) distinguent, lors de l'évolution d'une hépatite chronique active, des stades actifs et inactifs :

- les phases actives où dominent les lésions hépatocytaires et les signes inflammatoires dans la région périlobulaire,
- les phases inactives marquées par la fibrose, la régénération la prolifération néo-canalair.

Ces phases se succèdent dans le temps à une fréquence variable. Chaque poussée correspondant à une phase active, laisse des séquelles de fibrose aboutissant finalement, après des délais variables, à une cirrhose.

Les altérations parenchymateuses lobulaires sont variables dans l'HCA (43), mais plus prononcées que dans l'HCP. On peut y rencontrer le même type de lésions que dans une hépatite aiguë. Ce sont des altérations hépatocytaires avec clarification et rosettes pseudo-acineuses, pouvant aller jusqu'à la nécrose et correspondant aux poussées évolutives de l'HCA.

MISTILIS (102) note une nécrose panlobulaire dans 20 % des cas. Les cas les plus actifs présentent des épisodes répétés de nécrose parenchymateuse interlobulaire ou multilobulaire confluyente : il s'agit de l'hépatite subaiguë avec nécrose en ponts et nécrose multilobulaire, avec risque de transformation cirrhogène (9)-(45).

Les cas les plus graves peuvent comporter des lésions des canaux biliaires de l'espace porte (116) avec ballonnisation et polystratification des cellules bordant les canaux qui sont inclus dans un infiltrat inflammatoire très dense lympho-plasmocytaire.

De nombreux auteurs soulignent alors le risque d'évolution cirrhogène (44 - 22 - 117). Il faut différencier ces aspects de ceux d'une cirrhose biliaire primitive (30).

Certains auteurs comme ALPERT (4) ont réuni tous ces signes en un certain nombre de critères nécessaires pour faire le diagnostic d'HCA.

Les signes histologiques importants sont pour DESMET (43) :

- . le degré de précemealnecrosis,
- . le degré d'infiltration périportale (45),
- . la présence et l'extension de la nécrose parenchymateuse en se souvenant de la valeur péjorative de la nécrose confluente interlobulaire,
- . l'existence de lésions des canaux biliaires.

3 - Hépatite chronique lobulaire :

Cette troisième catégorie proposée, en 1971, par POPPER et SCHAFFNER (114), non retenu par la Conférence internationale de WASHINGTON (140), a été refusé par certains auteurs comme SCHEUER (131).

Elle correspond à des perturbations hépato-cellulaires prolongées avec des lésions histologiques limitées en lobules. Ces lésions vont de la nécrose focale à la ballonnisation et à la lyse diffuse des hépatocytes, la formation de corps acidophiles associés à une infiltration inflammatoire. Cette hépatite chronique lobulaire considérée par beaucoup comme une hépatite virale persistante (140) peut évoluer sur des années, mais habituellement pas vers la cirrhose (131).

Quelle que soit la nomenclature adoptée, SCHEUER (131) estime plus sage, en raison de leurs implications pathogéniques, cliniques et pronostiques différentes, de séparer lésions portales et lésions intra-lobulaires.

Cette hépatite chronique lobulaire semble donc, comme le suggérait POPPER (114), pouvoir être classée entre l'HCP et l'HCA.

4 - la cirrhose :

L'évolution de l'HCA vers une destruction de l'architecture lobulaire et la formation de nodules de régénération, signe la cirrhose qui peut être active avec nécrose parcellaire, septa actifs, nécrose parenchymateuse confluente et éventuellement altération des canaux biliaires (138).

Il peut alors difficile de différencier HCA et cirrhose en raison de l'exiguité du prélèvement biopsique (37), surtout dans les formes de cirrhose macro ou micro - nodulaire (138).

La cirrhose existerait, pour certains auteurs (135) (102), dans au moins 1/3 des cas, dès le stade initial de l'HCA et dans la plupart des cas, deux ans après le début : son développement est rapide par extension de la fibrose disséquant les lobules ; étant donné le développement presque simultané de l'HCA et de la cirrhose, on ne peut considérer l'une comme une séquelle de l'autre (135).

On peut proposer, avec DESMET, le schéma suivant de classification des hépatites chroniques en y intégrant les données de POPPER et SCHAFFNER en 1971 : (45)

. HEPATITE CHRONIQUE :

- HC persistante (portale)
- HC lobulaire
- HC agressive ou active (périportale)
 - . piecemealnecrosis modérée ou sévère
 - . lésions parenchymateuses :
 - . modérées
 - . nécrose interlobulaire (nécrose en ponts)
 - . nécrose multilobulaire
 - . lésions des canaux biliaires.

. CIRRHOSE :

- avec activité persistante
- avec activité agressive
 - . precemealnecrosis modérée ou sévère
 - . lésions parenchymateuses modérées ou nécrose extensive
 - . lésions des canaux biliaires.

6 - Evolution et traitement :

a) HCP :

Dans la majorité des cas, l'HCP est considérée comme une maladie bénigne d'évolution favorable. Mais il n'y a pas de guérison anatomique : les lésions histologiques persistent, identiques, en s'atténuant, mais ne disparaissent jamais au moins après 12 ans de surveillance (137). Il ne semble pas y avoir aussi de guérison biologique : le taux de transaminases ne se normalise, en 3 à 10 ans, que dans 30 % des cas.

Certains auteurs (133-44) notent que 10 % des malades porteurs d'une HCP évoluent vers une hépatite chronique agressive, même après plusieurs années.

Faut-il considérer cette maladie comme un processus pathologique dynamique pouvant évoluer au cours du temps à l'intérieur du spectre de l'hépatite chronique ? Ou peut-on considérer avec SHERLOCK (135) qu'il s'agit d'une erreur d'échantillonnage dans l'interprétation de la première biopsie ? Le plus souvent, lorsque le diagnostic est hésitant, ce sont l'évolution clinique et histologique qui permettent de trancher.

Il n'y a pas de traitement actuellement de l'HCP, en raison de son évolution bénigne et de l'inefficacité des thérapeutiques prescrites. Les corticoïdes n'ont aucun effet (137) - (15). Le repos et le régime n'ont plus d'indication (135) mais des mesures préventives devraient être prises, car ces sujets sont le plus souvent porteurs du virus HB.

b) HCA :

L'évolution spontanée de l'HCA se fait vers une aggravation soit progressive, soit par poussées. La durée d'évolution varie selon la gravité de la maladie : selon MISTILIS, la survie spontanée à 5 ans est de 65 % (102), avec une mortalité importante les deux premières années. Certaines formes sont moins sévères, évoluant sur 10 à 20 ans (135). SUMMERSKILL note 20 % de rémissions spontanées (143).

Les poussées évolutives de la maladie sont marquées par une recrudescence des signes cliniques : asthénie, anorexie, ictère, douleurs de l'hypochondre droit avec élévation des transaminases. Des épisodes cholestatiques peuvent survenir, avec ictère et prurit, spontanément ou dans les suites d'une grossesse ou de la prise de contraceptifs oraux.

Ces épisodes d'activité de la maladie peuvent durer des semaines ou des mois en l'absence de traitement. La maladie devient cependant inactive dans 40 à 60 % des cas (102), alors que s'est constituée une cirrhose. L'hypertension portale ajoute alors ses complications aux manifestations de l'HCA.

Le développement d'un carcinome hépatocellulaire (17) est une complication relativement fréquente de l'HCA due au virus B. Il se développe le plus souvent alors qu'existe déjà une cirrhose. Il peut parfois révéler une HCA cliniquement latente. Sa pathogénie est mal connue : pouvoir oncogène du virus B ? Conséquence de la régénération hépatique déterminée par la destruction prolongée des hépatocytes par le virus B ?

Le traitement de l'HCA est représenté principalement par la Prednisone et l'Azathioprine ; la Prednisone peut être employée seule initialement à hautes doses, ou à dose plus faible associée à l'Azathioprine. Ce protocole entraîne une rémission chez 80 % des malades en 6 à 36 mois (32), tant sur les plans cliniques et biologiques qu'histologiques.

L'association Prednisone-Azathoprine semble devoir être préférée à la Prednisone seule en raison de ses moindres effets secondaires.

Les contre-indications de ce traitement seront celles des corticoïdes (diabète-ostéoporose, ulcère gastro-duodénal, cataracte, hypertension artérielle) et celles des immuno-suppresseurs (leucopénie, thrombopénie).

SUMMERSKILL propose le schéma suivant dans la conduite du traitement :

- <u>PREDNISONE seule</u> :	60 mg/j	1 semaine
	40 mg/j	1 semaine
	30 mg/j	15 jours
	20 mg	en dose d'entretien

- ASSOCIATION :

Prednisone	30 mg/j	1 semaine
	20 mg/j	1 semaine
	15 mg/j	15 jours
	10 mg	en dose d'entretien

Azathoprine 50 mg en dose d'entretien.

Il convient de surveiller, sur le plan biologique, plus fréquemment au début, puis tous les 6 mois :

- SGOT, bilirubine, gamma-globuline
- globules blancs et plaquettes.

Le traitement par Prednisone seule est à réserver aux contre-indications hématologiques.

Les effets secondaires sont ceux de la corticothérapie :

. syndrome cushingoïde, acné, hirsutisme : dans 80 % des cas après 2 ans de corticothérapie, pour SUMMERSKILL.

. diabète, hypertension artérielle, cataracte, psychose, ostéoporose : ces complications surviennent dans 10 % des cas avec l'association Prednisone-Azathoprine, et dans 44 % des cas avec la Prednisone seule (10 mg/j, ceci après 18 mois de traitement).

L'Azathroprine à la dose de 50 mg/j entraîne dans 10 % des cas des effets secondaires à type de toxicité hépatique, gastro-intestinale et hématologique, difficiles à distinguer des signes propres à la maladie. Un effet oncogène serait observé lors de l'emploi de fortes doses (7 % des cas pour SUMMERSKILL).

La durée du traitement est indéfinie jusqu'à obtention d'une rémission totale :

- absence totale de signes cliniques,
- normalisation des signes biologiques, excepté les transaminases (élévation inférieure à 2 fois le taux normal),
- disparition de l'agressivité histologique (precemealnecrosis).

Une fois la rémission obtenue, il faut arrêter le traitement à doses dégressives sur une période de 6 semaines.

La disparition totale de tout signe d'activité est obtenue dans 12 % des cas de maladie sévère après 4 ans $\frac{1}{2}$ de surveillance (SUMMERSKILL).

Environ 20 % des malades s'aggravent, malgré le traitement sur début : il faut alors augmenter les doses de Prednisone et/ ou Azathroprine ; une amélioration est alors obtenue dans 33 % des cas.

Les cas d'échec au traitement doivent faire poser le problème d'une erreur de diagnostic (cirrhose biliaire primitive ? maladie de WILSON ? déficit en alpha 1 antitrypsine, carcinome hépatique, étiologie médicamenteuse,) ou d'un traitement inadapté.

De nouvelles thérapeutiques ont été proposées :

- l'interféron comme agent, inhibiteur de la réplication virale ; il a été en effet constaté (32) que les sujets atteints d'une infection par le virus B produisent moins d'interferon que lors d'autres virus. Ce traitement n'en est qu'au stade expérimental.

GREENBERG et Coll. (69) ont observé chez 4 malades atteints d'une HCA positive pour l'Ag HBS une disparition de cet Antigène et de l'Ag e chez 2 malades.

- le facteur de transfert a été proposé en temps que dépresseur de l'immunité cellulaire. (145)

- L'action du lévamisole a également été étudiée : il entraîne une plus grande fréquence de disparition de l'Ag HBS dans les hépatites virales (108).

- la Penicillamine (145) : elle ne semble en fait indiquée qu'en cas d'HCA due à une maladie de WILSON. Elle agit en inhibant le "cross-linkage" du collagène. Mais son efficacité n'est pas supérieure à celle des traitements

classiques alors que la fréquence de ses complications est nettement plus importante.

- la Colchicine a été proposée en temps qu'agent antifibrogénique : elle a une action nettement anti-inflammatoire sur le plan biologique, mais on ne connaît pas ses effets sur le plan biologique ni sur la survie. Des développements de tumeur hépatique sous Colchicine ont été constatés (32).

CHAPITRE II - MATERIEL ET METHODES -

A - CRITERES DE SELECTION DES MALADES :

Soixante observations de malades hospitalisés dans le service du Professeur GIRARD, depuis 1965, ont été revues : tous ces malades présentaient une hépatite évoluant depuis plus de 6 mois. Quarante sept dossiers ont été retenus.

Les critères d'exclusion ont été :

- l'absence de PBF
- ou l'absence de bilan immunologique.

Deux autres observations nous ont été communiquées, l'une par le Professeur BEL, l'autre par le docteur SAMBIN.

B - CRITERES DE CLASSIFICATION DES MALADES :

Nous avons classé les malades en deux groupes principaux suivant les critères de classification de l'association européenne pour l'étude des maladies du foie (De GROOTE 1968 36) :

- Hépatite chronique persistante (HCP)
- Hépatite chronique active ou agressive (HCA)
 - . A : activité modérée
 - . B : activité prononcée

Nous y avons rattaché des cirrhoses représentant le mode évolutif d'hépatite chronique active antérieure.

Cette classification est donc essentiellement basée sur des données microscopiques en tenant compte de la première PBF faite au cours de l'évolution chronique. Mais nous nous sommes appuyés également sur les données cliniques, biologiques, immunologiques et évolutives pour classer définitivement les malades. Certains malades ont cependant été difficiles à classer, comme il sera indiqué dans les commentaires.

C - RELEVÉ DES OBSERVATIONS - REMARQUES METHODOLOGIQUES -

Pour chaque observation, nous avons colligé :

- les renseignements cliniques,
- les données biologiques :
 - . bilan hépatique complet
 - . bilan hématologique
 - . bilan immunologique

- les examens paracliniques :

- . scintigraphie hépatique
- . laparoscopie
- . ponction biopsie du foie (PBF)

1 - Critères cliniques retenus :

a) renseignements d'ordre général :

- . sexe, âge
- . antécédents (éthylisme, troubles neuro-psychiques, ictère très ancien de plus de 10 ans, tuberculose, ulcère gastro-duodénal, diabète)
- . mode de début de la maladie :
 - hépatite aiguë ictérique ou non ; début insidieux ou par une cirrhose
 - mode de contagé en cas d'hépatite aiguë
 - profession exposée
 - hépatite traitée précocément par des corticoïdes

b) signes fonctionnels et signes généraux :

- . signes fonctionnels : ictère, arthralgie, dyspepsie, prurit, hépatalgie, nausées et vomissements
- . signes généraux : asthénie, anorexie, amaigrissement, fièvre.

c) signes physiques :

- . hépatomégalie inférieure et supérieure à 4 cm
- . splénomégalie
- . érythrose palmaire
- . angiome stellaire

d) signes systémiques :

- . arthralgies
- . myalgies
- . crampes
- . syndrome de Raynaud
- . purpura
- . signes rénaux

e) traitement et complications :

nous avons également codifié le traitement (Prednisone-Azathroprine Chloranubucil) et les complications :

- . propres au traitement : hypertension artérielle,

diabète induit, ostéoporose, tuberculose, ulcère gastro-duodénal, aspect cushingoïde, acné.

- . dues à l'évolutivité propre de la maladie :
hémorragies digestives, syndrome oedemato-ascitique,
infection intercurrente

2 - Critères biologiques retenus :

a) bilan hépatique :

- prothrombine (normale entre 70 et 100 %)
- albuminémie (normale de 35 à 40 g/l)
- clearance de la bromo-sulfone-phtaléine : BSP (normale : $0,14 \pm 0,03$)
- transaminases : SGOT normale 25 mUI
SGPT normale 25 mUI
- phosphatases alcalines : normale 40 ± 10 mUI
- vitesse de sédimentation : normale 10 mm
- bilirubine conjuguée : normale 10 mg/l
- gammaglobuline : normale à 16 g/l

Nous avons également relevé les données de l'électrophorèse en gel de polyacrylamide, et celles de l'immunoélectrophorèse.

b) bilan hématologique :

Les données de l'hémogramme (numération des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes) ont été importantes pour suivre l'évolution sous traitement corticoïde et immunosuppresseur.

c) bilan immunologique :

Nous avons relevé de très nombreuses données sur les observations latex - Waaler Rose, recherche de cellules LE, dosage du complément, recherche de l'alphafoeto-protéine...), mais nous n'avons exploité que celles qui nous paraissaient essentielles :

- Antigène Australia (Ag HBS), anticorps Australia avec recherche des sous-types de l'HBS, de l'Ag e et de l'Ac e
- Anticorps antimuscle lisse (AML)
- Anticorps antimitochondries (AMI)
- Anticorps antinucléaires (ACAN)

3 - Les examens paracliniques :

a) la scintigraphie hépatique :

Les critères retenus sont :

- l'augmentation de volume du foie
- son hétérogénéité
- la présence de lacunes intra-hépatiques

- l'imprégnation de la rate et de la colonne vertébrale.

b) la laparoscopie :

Nous avons noté :

- l'aspect normal du foie,
- surface hépatique vallonée,
- présence de macronodules,
- consistance hépatique dure

Nous étudierons dans un chapitre à part le matériel anatomique car les résultats en ont été exploités d'une manière différente.

Tous ces critères cliniques, biliogiques et para-cliniques ont été colligés en fonction du temps et donc de l'évolution sur des fiches-types dont nous donnons un exemple : (tableau page 25b).

D - MATERIEL ANATOMIQUE -

1 - Technique de lecture :

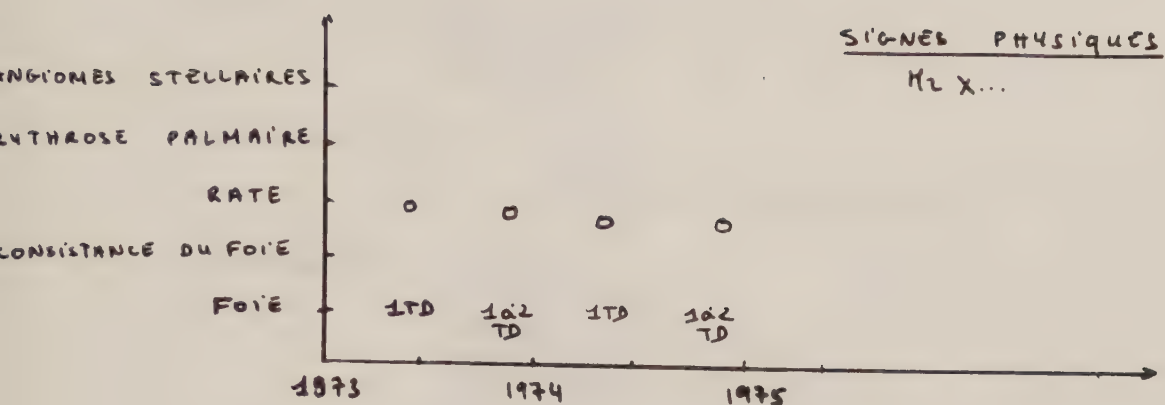
Les ponctions biopsies hépatiques ont été lues au moment de l'hospitalisation des malades, par deux examinateurs (Pr VAUZELLE, Dr PATRICOT). Elles ont toutes été revues par ces mêmes examinateurs en double aveugle (sans renseignements cliniques et sans se concerter) avec un protocole précis tenant compte :

- des lésions parenchymateuses :
 - . lésions cellulaires et topographie de ces lésions
 - . signes de stéatose
 - . signes de régénération.
- des lésions mésenchymateuses :
 - . fibrose
 - . inflammation (type de l'infiltrat et topographie)
 - . surcharge (hémosidérose - cholestase).

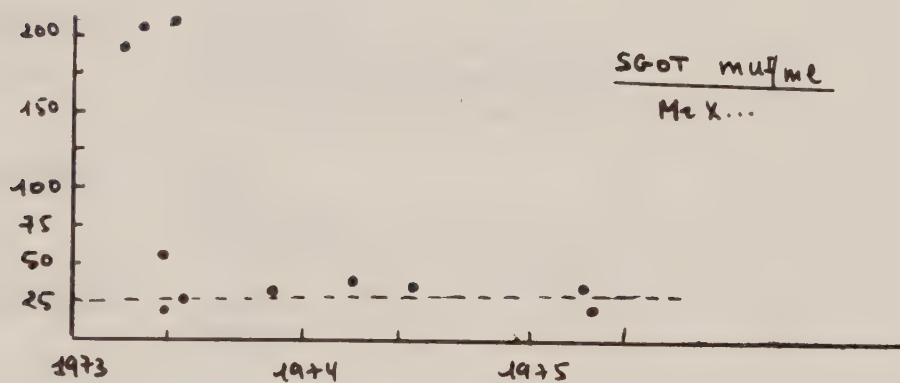
Tous ces critères histologiques étaient colligés dans une fiche type (tableau p. 26)

2 - Technique de biopsie :

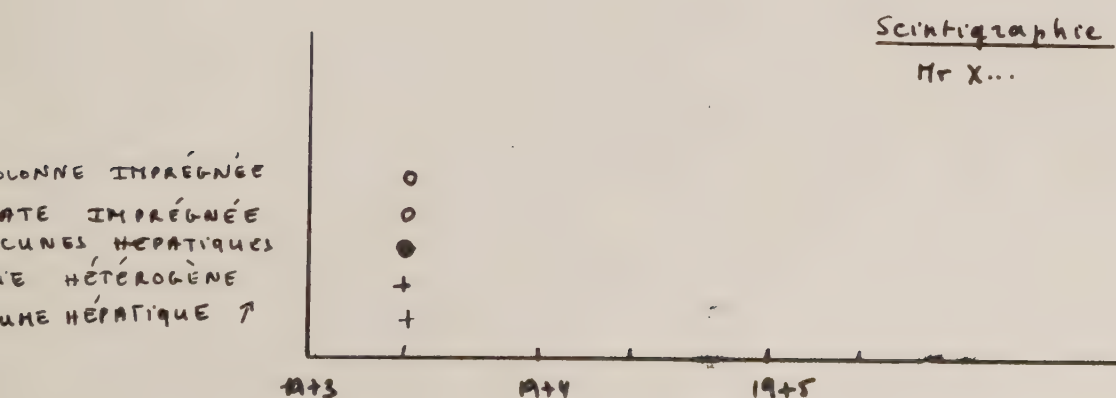
Toutes ces biopsies ont été réalisées par voie transpariétale à l'aiguille de MENGHINI sauf un cas de biopsie chirurgicale.



Exemple de fiche clinique



Exemple de fiche biologique



Exemple de Liens para-chimique

- PONCTION BIOPSIE DU FOIE -

Fibrose	espaces portes interlobulaire irrégulière
Plaque limitante	intacte rompue séquestration hépatocytaire
Inflammation	portale interlobulaire lympho-plasmocytes histiocytes polynucléaires neutrophiles
Réaction Kupferienne	hyperplasie diffuse hyperplasie en foyers
Hépatocytes	ballonisation - clarification nécrose nécrose parcellaire
Régénération	hépatocytaire remaniements nodulaires prolifération ductulaire formations pseudo-acineuses
Surcharge	fer stéatose cholostase
Colorations	Gomori Orcéine
Diagnostic présumé :	HCP HCA - A HCA - B Cirrhose post-nécrotique

3 - Nombre de PBF par malade :

Nous avons réalisé l'étude de 47 dossiers répartis en :

- . 10 hépatites chroniques persistantes
- . 9 hépatites chroniques actives de type A
- . 18 hépatites chroniques actives de type B

Les 10 dossiers de cirrhose post-hépatitique seront étudiés
à part.

Les 37 hépatites chroniques ont eu, en tout, 80 PBF réparties
comme suit :

- . 13 malades ont eu une seule PBF (9 HCP, 3 HCA A et 1 HCA B)
- . 12 malades ont eu 2 PBF au cours de leur évolution
(4 HCA A et 8 HCA B)
- . 7 malades ont subi 3 PBF (1 HCP, 1 HCA A et 5 HCA B)
- . 3 malades ont eu 4 PBF (1 HCA A et 2 HCA B)
- . 2 malades ont eu 5 PBF (2 HCA B)

Le nombre moyen de biopsies par malade est situé entre 2 et 3.

- Il faut noter que notre série d'hépatites chroniques ne comporte pas de
vérification anatomique du foie.

Le diagnostic a, par contre, été confirmé par la nécropsie dans 6 cas
décédés de cirrhose post-hépatitique.

4 - Date des PBF -

Dans la majorité des cas, la première PBF a été pratiquée
lors du début de l'évolution de l'hépatite chronique :

- 9 HCP sur 10 cas
- 24 HCA sur 27 cas

Les PBF suivantes ont été pratiquées à des intervalles variables
au cours de l'évolution de l'hépatite chronique.

5 - Technique de coloration :

Chaque biopsie a fait l'objet de cinq colorations, qui sont
utilisées actuellement en routine dans le laboratoire :

- hématoxiline Phloxine Safran
- Périodic Acid Schiff
- Trichrome de Masson
- Perls
- Réticuline de Wilder

Pour les anciens malades, ces colorations spéciales ont été effectuées sur de nouvelles recoupes des blocs quand cela était possible (matériel suffisant).

CHAPITRE III - RESULTATS -

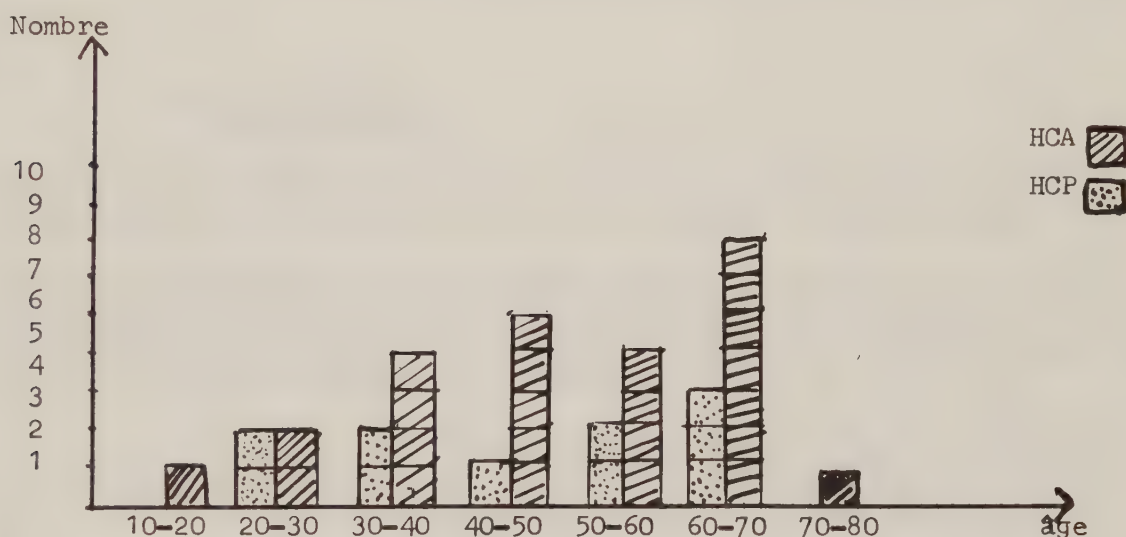
I - COMPARAISON DE 10 HCP et 27 HCA :

Nous avons considéré les HCA dans leur ensemble (type A et type B).

1) Etude clinique :

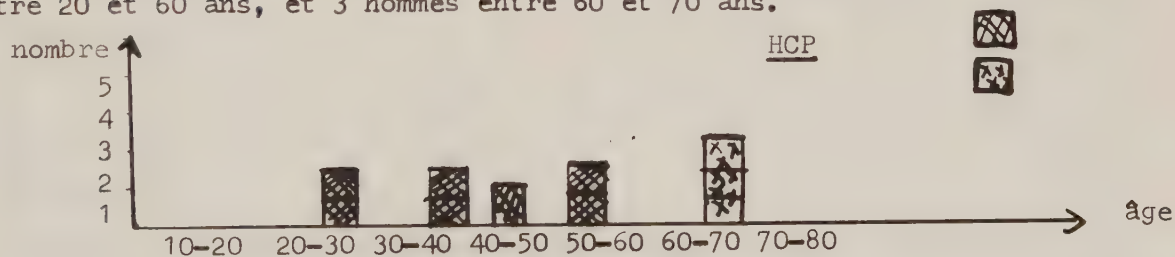
a) comparaison suivant l'âge et le sexe :

- suivant l'âge : le maximum de fréquence des HCP et surtout des HCA se situe entre 40 et 70 ans avec un pic entre 60 et 70 ans.

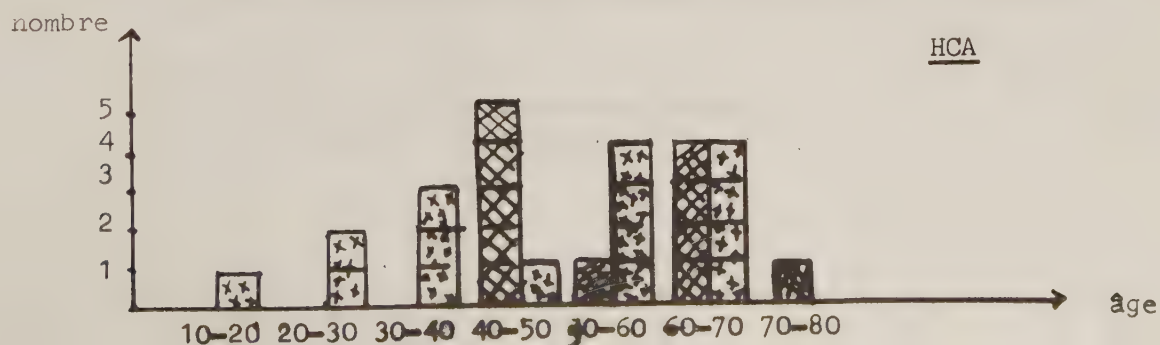


- suivant le sexe :

. dans les HCP, 7 femmes dont les âges se répartissent entre 20 et 60 ans, et 3 hommes entre 60 et 70 ans.



. dans les HCA, les sujets jeunes sont des hommes et les sujets plus âgés des femmes. Il faut noter dans la tranche d'âge entre 40 et 50 ans, 5 femmes, et entre 60 et 70 ans, 4 hommes et 4 femmes.



b) Antécédents :

- HCP : sur 10 HCP, on note dans un cas, un ictère ancien survenu plus de dix ans avant le début de l'hépatite chronique. Dans deux autres cas, les malades avaient des antécédents neuro-psychiatriques.

- HCA : sur 27 cas, nous avons relevé :

- . 7 cas d'antécédents neuro-psychiatriques,
- . 4 cas d'éthylisme
- . 4 cas d'ictère ancien de plus de 10 ans
- . 3 cas de tuberculose traitée par INH, respectivement 5,6 et 8 mois avant le début de la maladie
- . 3 cas d'ulcère gastro-duodénal
- . 1 cas de diabète antécédent
- . 1 hypertension artérielle traitée par ALDOMET.

c) Modes de début :

- Seules, les HCA connaissent un début insidieux (18,5 % des cas d'HCA) ou un début par un tableau proche de la cirrhose (7,5 % des cas).
- Toutes les HCP débutent par un tableau considéré comme hépatite aiguë qui est, dans 70 % des cas, de nature ictérique, contrairement aux HCA, où l'on ne rencontre un tableau assimilé à celui d'une hépatite aiguë que dans 74 % des cas : elle est ictérique dans 44,5 % des cas d'HCA.

	HCP (10 cas)		HCA (27 cas)	
	Nbre	%	Nbre	%
considérée comme une hépatite virale aiguë	10	100	20	74
ictérique	7	70	12	44,5
non ictérique	3	30	8	29,5
Insidieux			5	18,5
Cirrhose			2	7,5

Le mode de contagé de cette hépatite aiguë est le suivant :

- HCP : chez 6 malades, on relève :

- . 4 cas de professions para-médicales,
- . 2 cas d'infection parentérale

- HCA : 5 cas de contage certain :

- . 3 cas correspondent à des professions médicales ou paramédicales,
- . 1 cas à une injection parentérale,
- . dans 1 cas, le sujet avait présenté 7 mois avant le début de l'hépatite chronique un ictère à la Rifampycine; dans 5 cas d'hépatite aiguë précédant l'HCA, et dans 5 cas d'hépatite aiguë précédant l'HCP, l'Ag HBS a été retrouvé.

Enfin, nous avons noté l'emploi d'une corticothérapie de manière précoce pour traiter l'hépatite aiguë initiale dans :

- . 4 cas d'HCP (40 % des cas). Dans un des cas, le malade subissait une corticothérapie au long cours pour asthme
- . 1 cas d'HCA (5 % des cas).

d) Signes fonctionnels et signes généraux :

Au cours des HCP, les symptômes les plus fréquemment rencontrés sont au stade de début : l'anorexie (60 % des cas), l'asthénie (50 %) et l'amaigrissement (30 %).

Les malades porteurs d'une HCA se présentent avec une asthénie (78 % des cas), un ictère (59 % des cas), une anorexie (44,5 %), et un amaigrissement (29 %).

Au cours de l'évolution, tant des HCP que des HCA, l'asthénie reste un symptôme majeur : 50 % des cas dans l'HCP, et 41 % des cas dans l'HCA.

Ce sont ensuite d'arthralgies dont se plaignent 30 % des HCP et 15 % d'HCA. Les autres symptômes, tels l'amaigrissement, l'ictère, les hépatalgies, l'anorexie, la dyspepsie et le prurit sont rencontrés dans moins de 20 % des cas.

e) Signes physiques :

Lors du premier bilan de l'hépatite chronique, comme lors de son évolution, c'est l'hépatomégalie qui attire l'attention dans plus de 50 % des cas (cf tableau).

Cette hépatomégalie est le plus souvent modérée, inférieure à 4 centimètres. Elle est isolée dans l'HCP et accompagnée d'une splénomégalie dans 10 à 15 % des cas d'HCA. Quant aux signes cutanés de cirrhose, ils ne sont présents que dans 4 % des HCA.

- Comparaison des signes physiques de 10 HCP et 27 HCA -

1er bilan de l'hépatite chronique

Signes physiques	HCP (n = 10)		HCA (n = 27)	
Hépatomégalie	6	60	21	77,5
4 cm	6	60	16	59
4 cm			5	18,5
Splénomégalie			4	15
Erythrose palmaire			1	4
Angiomes stellaires			1	4

Evolution

	HCP (n = 10)		HCA (n=27)	
Hépatomégalie	5	50	16	59
4 cm	3	30	9	33
4 cm	1	10	7	26
Splénomégalie			3	11
Angiomes stellaires			1	4

f) Signes systémiques :

Les malades se présentent au stade de début de l'HCA avec des arthralgies (20 % des cas dans l'HCP et 18,5 % des cas dans l'HCA). Elles s'accompagnent de myalgies, de crampes musculaires (20 % des cas dans l'HCP et 15 % des cas dans l'HCA) et de migraines (20 % des cas dans l'HCP et 7,5 % des cas dans l'HCA).

Les autres signes, tels un syndrome de Raynaud, une éruption purpurique et des perturbations rénales sont plus inconstants.

Comparaison des signes systémiques
de 5 HCP et 27 HCA

1er bilan de l'hépatite chronique

Signes systémiques	HCP (n= 10)		HCA (n = 27)	
Arthralgies	2	20	5	18,5
Myalgies-crampes	2	20	4	15
Migraines	2	20	2	7,5
Raynand	1	10	1	4
Purpura	1	10	1	4
S. rénaux			1	4

Evolution

Signes systémiques	HCP (n=10)		HCA (n= 27)	
Arthralgies	3	30	4	15
Myalgies - crampes	1	10	3	11
Purpura	1	10	1	4
Migraines	1	10		
Raynand	1	10	1	4
S. rénaux	0		0	

Les arthralgies restent le signe majeur lors de l'évolution : elles sont plus fréquemment rencontrées dans l'HCP (30 %) que dans l'HCA (15 %). Myalgies et crampes sont retrouvées dans environ 10 % des cas d'hépatites chroniques. On rencontre avec cette même fréquence dans l'HCP, du purpura, des migraines et un syndrome de Raynaud, alors que ces signes sont plus rares dans l'HCA.

Comparaison des signes fonctionnels et des signes généraux de 10 HCP
et de 27 HCA

1er bilan de l'hépatite chronique

Signes fonctionnels et signes généraux	HCP (n= 10)		HCA (n=27)	
	NBRE	%	NBRE	%
Asthénie	5	50	21	78
Ictère	1	20	16	59
Anorexie	6	60	12	44,5
Amaigrissement	3	30	8	29,5
Fièvre	1	20	5	18,5
Arthralgies	2	20	5	18,5
Dyspepsie	2	20	4	15
Prurit			3	11
Hépatalgie	1	10	2	7,5
Nausées-vomissements	1	10	2	7,5

Evolution

	HCP (n= 10)		HCA (n= 27)	
Asthénie	5	50	11	41
Arthralgies	3	30	4	15
Amaigrissement	2	20	3	11
Ictère			3	11
Hépatalgie			3	11
Anorexie	1	10	2	7,5
Dyspepsie	1	10	2	7,5
Prurit			1	4

2) Etude biologique :

Nous avons comparé les données biologiques de nos 10 HCP et 27 HCA en tenant compte au cours de l'évolution de chaque malade, de la valeur la plus pathologique du paramètre considéré.

Au stade de début, le paramètre le plus perturbé dans l'HCA (78 % des cas) est l'augmentation des SGOT au-delà de 50 milli-unités internationales (muI/l), alors que dans les HCP, c'est l'augmentation des SGPT qui prédomine par rapport à celle des SGOT (60 % pour 40 %).

Les SGPT sont perturbés dans 70 % des HCA.

Il est à noter que les deux cas d'hypergammaglobulinémie au cours des HCP sont de valeur modérée (comprise entre 20 et 23 g/l). Les autres paramètres pathologiques dans notre série d'HCA sont par ordre de fréquence : les phosphatases alcalines (supérieures ou égales à 40 unités internationales), la vitesse de sédimentation (supérieure ou égale à 20 %), les gammaglobulines (supérieures ou égales à 20 g/l), la bilirubine conjuguée (supérieure ou égale à 10 mg/l), la clearance de la bromosulfonephtaléine (BSP : $K \leq 0,100$), l'albuminémie (≤ 30 g/l), le taux des plaquettes sanguines ($\leq 100\ 000$), le taux de prothrombine (≤ 50 %).

Ce sont sensiblement les mêmes facteurs qui sont perturbés dans l'HCP mais avec prédominance de la VS et de la BSP.

Comparaison des données biologiques des HCA et HCP en tenant compte au cours de l'évolution de la valeur la plus pathologique du paramètre considéré.

Début de l'hépatite chronique

	HCA (n= 27)		HCP (n= 10)	
	Nbre	%	Nbre	%
SGOT ≥ 50 muI	21	78	4	40
SGPT ≥ 50 muI	19	70	6	60
Phosphatases ≥ 40 uI	18	66,5	2	20
VS ≥ 20 %	16	59	3	30
Gammaglob. ≥ 20 g/l	11	40,5	2	20
Bilirub. conj. ≥ 10 g/l	11	40,5	1	10
BSP K $\geq 0,100$	11	40,5	3	30
Alb. ≤ 30 g/l	8	30		
Plaq. $\leq 100\ 000$	6	22	1	10
Prothromb. ≤ 50 %	6	22		

Evolution

		HCA (n= 27)		HCP (n= 10)	
		Nbre	%	Nbre	%
BSP K	0,100	22	81,5	3	30
VS	20 %	19	70	1	10
Phtases	40 UI	17	63	1	10
Gammagl.	20 g/l	14	52		
Plaq.	100 000	14	52	1	10
SGPT	50 muI	13	48	4	40
Alb.	30 g/l	12	44,5		
SGOT	50 muI	12	44,5	4	40
Prothr.	50 %	4	15		
Bil. conj.	10 mg/l	4	15	3	30

Lors de l'évolution des HCP, les SGPT restent augmentées dans 40 % des cas, ainsi que les SGOT. Viennent ensuite la BSP et la bilirubine conjuguée perturbées dans 30 % des cas. Les autres facteurs sont moins souvent atteints.

Par contre, l'évolution classique des HCA vers la cirrhose se traduit par une BSP perturbée dans 81,5 % des cas. Ce sont ensuite la VS (70 %), puis les phosphatases alcalines (63 %), l'hypergammaglobulinémie (52 %), l'hypoplaquettose (52%), l'augmentation des SGPT (48 %), l'hypoalbuminémie (44,5 %) et l'augmentation des SGOT (44,5 %) qui sont modifiés au cours de l'évolution des HCA.

3) Etude immunologique :

A / Ag Au-auto Ac : nous avons tout d'abord étudié les perturbations immunologiques : présence de l'antigène Australia et/ou des auto-anticorps retrouvés constamment au cours de l'évolution, puis dans un second temps, celles qui étaient observées au cours des poussées évolutives de la maladie.

a) HCP :

Sur nos 10 HCP,

- 2 malades sont Ag Australia positif (Ag Au) auto-anticorps positif, soit anticorps antinucléaire, soit anticorps (ACAN) soit anticorps anti-mitochondries, soit anticorps anti-muscles lisses (AML)
- 4 malades (40 %) sont Ag Au + Auto Ac -

- 1 malade (10 %) est Ag Au - auto Ac + (il s'agit d'AML)
- 3 malades (30 %) sont Ag Au- auto Ac -

b) HCA :

26 HCA se répartissent comme suit :

- 4 cas (15 %) Ag Au +, auto Ac +
- 8 cas (30,5 %) Ag Au +, auto-Ac -
- 7 cas (27 %) Ag Au-, auto-Ac +

Ces malades se répartissent en :

. 9 HCA_A :

- aucun cas Ag Au+, auto Ac +
- 1 cas (11 %) Ag Au +, auto Ac -
- 4 cas (44,5 %) Ag Au-, auto Ac +
(dans 3 cas des ACAN, et dans 1 cas, une association ACAN et AML)
- 4 cas (44,5 %) Ag Au-, auto Ac-

Il faut donc remarquer que 89 % des HCA_A n'ont pas d'Ag Au-

. 17 HCA_B :

- 4 cas (23,5 %) Ag Au +, auto Ac + (dans 1 cas, ACAN et dans 3 cas AML)
- 7 cas (41 %) Ag Au +, Auto Ac -
- 3 cas (17,5 %) Ag Au -, auto- Ac + (dans 1 cas ACAN, dans 1 cas une association ACAN-AML, dans 1 cas, une association AML-AMI)
- 3 cas (17,5 %) Ag Au-, auto Ac -

Au total, 65 % des HCA_B sont Ag Au positif,

B/ Antigène HB : nous avons recherché quand cela était techniquement possible (études de sérum disponibles), les sous-types de l'Ag HBS (antigène de surface du virus), l'anticorps HBS et l'antigène e.

a) Sous-types de l'Ag HBS :

Les sous-types "d" et "y" de l'Ag HBS ont été recherchés dans 8 cas d'hépatite chronique :

- . 2 sous-types "y" furent trouvés dans un cas d'HCP et un cas d'HCA B
- . 6 sous-types "d" appartenant tous aux HCA B

b) Anticorps anti-HBS :

La recherche par dosage radio-immunologique de l'anticorps anti HBS a donné les résultats suivants :

Il n'a été retrouvé qu'à 6 reprises :

- dans un cas d'HCP, où l'Antigène Australia n'avait pas été décelé
- dans deux cas HCAA, une Ag Au positif, l'autre Ag Au négatif
- dans trois cas HCAB, deux Ag Au positifs, et un Ag Au négatif.

c) Antigène et anticorps Anti e

Détection de l'Antigène e et de l'anticorps anti e au cours des HCP et HCA positives pour l'Ag HBS (EID et ID)

Catégorie étudiée	Nbre de cas	AG e		Ac anti e	
		nbre	%	nbre	%
HCP	6	3	50	1	16,5
HCA _A	1	0		0	
HCA _B	11	6	54,5	3	27

- L'étude de 6 HCP, Ag Au positif a montré, dans 3 cas, un antigène e positif auquel était associé une fois un anticorps anti e. Ce dernier cas a eu une évolution considérée comme stabilisée. Les 2 autres malades porteurs de l'Ag e seul ont évolué l'un vers une guérison, l'autre vers une stabilisation. Donc, 50 % d'Ag e et 16,5 % d'Ac anti e au cours des HCP de notre série.

- Au cours des HCA_A, le seul sujet Ag Au positif n'avait ni anticorps anti e

- 11 HCA_B étaient Ag Au positif : il a été trouvé 6 antigènes e positifs (54,5 %) et 3 Ac anti e (27 %). Cet Ac anti e était isolé dans deux cas dont l'évolution peut être considérée comme stabilisée, et associé à l'Ag e dans un cas également d'évolution stable. Dans 5 cas, l'Ag e est isolé : deux malades ont évolué vers la cirrhose et les trois autres ont eu une évolution stabilisée.

D'autres facteurs avaient également été étudiés tels le latex et Waaler-Rose, la recherche de cellules LE, le dosage du complément, mais les résultats étaient rarement positifs pour que l'on en tienne compte sur le plan statistique.

4) Etude anatomique :

4.a) résultats anatomo-pathologiques :

nous étudierons successivement les résultats de la première ponction biopsie hépatique (PBF) et ceux des PBF suivantes. Les résultats de la 1ère biopsie ont un intérêt majeur pour nos malades, car lors de leur hospitalisation, ils ont conditionné le traitement et donc en grande partie le profil évolutif de leur maladie. Nos malades ont donc été classés en fonction des résultats de cette première biopsie.

A- Résultats de la première biopsie --

1. HCP / HCA :

Nous avons comparé dans le tableau les premières PBF de 8 HCP et 24 HCA en présentant les critères essentiels du diagnostic : fréquence des lésions parenchymateuses et des lésions mésenchymateuses dans l'une et l'autre maladie. Cette comparaison est rendue difficile par la disproportion des 2 séries.

Les traits qui les différencient sont essentiellement :

- Lésions parenchymateuses :

. La nécrose :

Dans l'HCP, elle n'a été rencontrée que dans un cas sur 8, sous forme d'une nécrose étendue. Par contre, la nécrose parcellaire n'y a jamais été observée, alors qu'elle est un facteur dominant dans l'HCA (58 % des cas).

. La stéatose : elle n'est présente que dans les HCA. Sa fréquence paraît élevée (33 % des cas) .

. La régénération : elle a été notée uniquement dans les HCA.

- Lésions mésenchymateuses :

L'HCP est essentiellement caractérisée par une portite dans 100 % des cas avec conservation de la plaque limitante, associée à une fibrose non mutilante dans 62,5 % des cas.

L'HCA, par contre, est caractérisée par une rupture de la plaque limitante dans 83 % des cas. La portite se voit avec la même fréquence. La fibrose mutilante est présente dans 75 % des cas, cette forme de fibrose n'est pas notée dans 3 cas (12,5 %). On rencontre une inflammation interlobulaire dans 46 % des cas, et une hyperplasie des cellules de Kupfer dans 21 % des Cas.

Comparaison des premières PBF de 8 HCP et 24 HCA

		HCP (n =8)	HCA (n= 24)
PARENCHYME	nécrose étendue	1 12,5	
	parcellaire		14 58
	stéatose		8 33
	régénération néo- ductules		9 37,5
	nodules		3 33
MESENCHYME	fibrose mutilante		18 75
	non mutilante	5 62,5	3 12,5
	plaque limitante rompue		20 83
	intacte	8 100	4 16,5
	inflammation portale	8 100	21 87,5 11 46
	hyperplasie des cellules de Kupfer	1 12,5	5 21

2. HCA_A /HCA_B

Dans un deuxième tableau, nous comparons les PBF de 8 HCA_A et de 16 HCA_B en tenant compte de critères plus précis : le diagnostic entre activité modérée (type A) et activité prononcée (type B) repose en effet parfois sur des lésions plus fines.

Nos résultats sont les suivants :

. la fibrose est beaucoup plus prononcée dans l'HCA_B que dans l'HCA_A, qu'elle soit portale (type B : 87,5 % des cas, type A : 50 %) ou interlobulaire (type B :50 %, type A : 37,5 %).

Elle est plus fréquemment irrégulière dans l'HCA_B (37,5 %) que dans l'HCA_A (12,5 %).

. Plaque limitante : paradoxalement, elle a été trouvée intacte dans 12,5 % des HCA_B et 25 % des HCA_A où le diagnostic a été fait sur d'autres arguments biologiques, immunologiques et même évolutifs.

. Inflammation :

- la portite est présente dans 100 % des cas d'HCA_A et dans 81 % des cas d'HCA_B
- l'inflammation interlobulaire est deux fois plus fréquente dans l'HCA_B.
- elle est à prédominance lympho-plasmocytaire dans la grande majorité des cas, mais ne peut trouver des polymorphonucléaires neutrophiles plus fréquemment dans l'HCA_A que dans l'HCA_B.

. Cellules de Kupfer : l'hyperplasie des cellules de Kupfer est plus fréquente dans les HCA_A que dans les HCA_B et la disposition en foyers est plus souvent notée.

. Hépatocytes : les lésions dégénératives (ballonisation-clarification) et la nécrose sont un peu plus souvent rencontrées dans l'HCA_B que dans l'HCA_A. Le premeatal necrosis est un élément essentiel du diagnostic dans l'HCA_A (87,5%). Elle est moins fréquente dans l'HCA_B (37,5 %).

. Régénération : elle peut être de deux types : hépatocytaire ou ductulaire. Elle est plus marquée dans les HCA_A que dans les HCA_B.

. Surcharge : une surcharge ferrique n'est notée que dans l'HCA_A (25 %). La cholestase est plus fréquente dans l'HCA_A et la stéatose dans l'HCA_B.

Donc, l'HCA_B se différencie de l'HCA_A par

- une fibrose portale et interlobulaire irrégulière plus fréquente,
- une plaque limitante plus volontiers rompue,
- moins de signes de portite, mais une prédominance de l'inflammation interlobulaire de type lymphomonocytaire,
- moins d'hyperplasie des cellules de Kupfer,
- moins de "premeatal necrosis" et plus de nécrose étendue avec hépatocytes ballonisés et clarifiés,
- moins de signes de régénération,
- plus de stéatose et moins de cholestase.

Comparaison de la première PBF de 8 HCA_A et de 16 HCA_B

		HCA _A (n=8)		HCA _B (n=16)	
1. Fibrose	espaces portes	4	50%	14	87,5 %
	interlobulaire	3	37,5	8	50
	irrégulière	1	12,5	6	37,5
2. Plaque limitante	intacte	2	25	2	12,5
	rompue	6	75	14	87,5
	séquestration hépatocytaire	3	37,5	6	37,5
3. Inflammation	portale	8	100	13	81
	interlobulaire	2	25	9	56
	lympho-plasmocytaire	7	87,5	13	81
	hystiocytes	4	50	6	37,5
	polynucléaires neutrophiles	5	62,5	2	12,5
4. Cellules de Kupfer	hyperplasie diffuse	2	25	1	6,25
	" en foyers	2	25	3	19
5. Hépatocytes	ballonisation-clarification	3	37,5	8	50
	nécrose	1	12,5	4	25
	nécrose parcellaire	7	87,5	7	44
6. Régénération	hépatocytaire	4	50	6	37,5
	remaniements nodulaires			3	19
	prolifération ductulaire	4	50	5	31
	formations pseudo-acineuses			3	19
7. Surcharge	fer	2	25		
	stéatose	2	25	6	37,5
	cholostase	2	25	1	6,25

B/ Résultats des autres biopsies -

Dans 24 cas, les malades ont eu des biopsies ~~itératives~~ (voir tableau dans méthodes anatomiques), qui permettent de suivre l'évolution des lésions ; 4 malades n'ont eu qu'une seule PBF pratiquée plusieurs mois après le début de l'évolution.

Les résultats de ces différentes biopsies permettent de déterminer un profil évolutif général.

Nous avons étudié ensuite l'évolution des lésions histologiques de l'HCA en général.

1. Profil évolutif général :

- HCP : l'évolution histologique des lésions a pu être jugée dans un cas sur deux PBF successives à un mois d'intervalle. Dans 2 cas, la première PBF a été tardive après 18 mois et 5 ans d'évolution.

Chez ces 3 malades, les lésions histologiques d'HCP étaient évidentes.

- HCA_A : on relève 6 cas de biopsies itératives.

Dans 4 cas, l'évolution s'est faite en 14 mois vers une HCP à minima.

Dans un cas, elle paraît plus défavorable.

En effet, le premier diagnostic évoqué était celui d'une HCP, mais le caractère insuffisant de la biopsie était souligné.

Le deuxième prélèvement pratiqué 3 ans $\frac{1}{2}$ après, sous traitement, montrait des signes patents d'HCA_A.

Dans ce cas, la décision thérapeutique n'avait donc tenu que partiellement compte des résultats de la biopsie et ce malade avait été considéré au départ et traité comme une HCA_A en fonction des données cliniques.

- HCA_B : dans 17 cas, de PBF itératives, on note :

- . 8 évolutions cirrhogènes
- . 7 stabilisations
- . 1 évolution vers une HCA_B

2. Evolution des lésions histologiques dans l'HCA

a) comparaison première PBF/2e PBF des HCA (HCA_A et HCA_B)

			1ère PBF n=24	2e PBF (n=22)
PARENCHYME	Hépatocytes	ballonisation clarification	11 46 %	13 59 %
		nécrose	5 21	1 4,5
		nécrose parcellaire	14 58	11 50
	Stéatose		8 33	5 23
	Régénération	hépatocytaire	10 42	5 23
		nodules	3 12,5	11 50
		néo-ductules	9 37,5	12 54,5
MESENCHYME		pseudo-acineuses	3 12,5	7 32
	Fibrose	espaces portes	18 75	21 95,5
		interlobulaire	11 46	19 86
		irrégulière	7 29	9 41
	Plaqué limitante rompue		20 83	21 95,5
	Inflammation	portale	21 87,5	15 68
		interlobulaire	11 46	14 64
	Cellules de Kupfer		5 21	3 13,5

- Délai entre la 1ère et la 2e PBF :

Le deuxième prélèvement a été effectué dans des délais de 3 mois à 3 ans après le premier.

- lésions histologiques :

. lésions parenchymateuses : les lésions de nécrose et de ballonnisation hépatocytaire sont relativement stables au cours de l'évolution.

La stéatose est moins fréquemment retrouvée (23 %) lors de la 2ème PBF par rapport à la première (33 %).

Les signes de régénération nodulaire, néo-ductulaire et pseudo-acineuse apparaissent rapidement au cours de l'évolution des HCA.

. lésions mésenchymateuses : la fibrose portale retrouvée dans 75 % des cas sur la première PBF, est pratiquement constante (95,5 %) lors de la deuxième PBF.

La fibrose interlobulaire est également plus fréquemment rencontrée sur la 2ème PBF (86 % au lieu de 46 %) et la fibrose est plus souvent irrégulière au cours de l'évolution.

La rupture de la plaque limitante est presque constamment retrouvée dans les biopsies réalisées sous traitement (95,5 % des cas) par rapport à la 1ère PBF (83 %).

Dans un cas, les lésions ont régressé et la rupture de la plaque limitante n'a pas été retrouvée après 4 ans d'évolution.

L'inflammation portale régresse au cours du temps, alors que l'inflammation interlobulaire augmente de fréquence (64 % au lieu de 46 % au début de l'évolution).

L'hyperplasie des cellules de Kupfer régresse partiellement (13,5 % au lieu de 21 %).

b) évolution au cours des PBF suivantes :

- Délai depuis le début de la maladie :

La troisième PBF (12 cas) a été pratiquée entre 6 mois et 4 ans après le début de l'HCA. Elle concerne 2 cas d'HCA_A et 10 cas d'HCA_B.

La quatrième PBF a été réalisée dans 5 cas d'HCA_B dans un délai de 3 à 4 ans après le début de la maladie.

Une cinquième PBF n'a été faite que dans un seul cas d'HCA_B, 3 ans $\frac{1}{2}$ après le début de l'hépatite chronique.

- Lésions histologiques:

. lésions parenchymateuses :

Les lésions hépatocytaires (nécrose-ballonnisation-clarification) sont sensiblement les mêmes au cours de l'évolution (PBF pratiquées au moment des poussées) sauf pour la 4ème PBF.

- . moins de ballonnisation et clarification (20 % au lieu de 66,5 % sur la 3ème PBF)

- . pas de nécrose parcellaire sur la 4ème PBF

La stéatose est retrouvée dans un nombre de cas sensiblement identiques (33 % des cas pour la 3ème PBF et 20 % pour la 2ème PBF).

Par contre, on voit apparaître des remaniements nodulaires avec une fréquence croissante au cours de l'évolution : 12,5 % à la 1ère PBF, 50 % aux 2ème et 3ème PBF, 80 % des cas à la 4ème PBF, 100 % à la 5ème PBF.

Les autres signes de régénération régressent par rapport à la 2ème PBF.

- . prolifération ductulaire

2ème PBF = 54,5 %

3ème PBF = 41,5 %

4ème PBF = 20 %

non retrouvée sur la 5ème PBF

- . formation pseudo-acineuse

2ème PBF = 32 %

3ème PBF = 25 %

absente sur les 4ème et 5ème PBF.

- . lésions mésenchymateuses :

La fibrose qu'elle soit portale ou interlobulaire est constamment retrouvée (100 % des cas) sur les 3ème, 4ème, 5ème PBF sans caractère particulier notable.

La plaque limitante est constamment rompue (100 % des cas) au cours de l'évolution des HCA.

Les signes de portite semblent suivre une évolution sinusoïdale : ils régressent sur la 2ème PBF, sont constants sur la 3ème PBF (100 % des cas), réapparaissent dans 60 % des cas sur la 4ème PBF et ne sont pas retrouvés sur la 5ème PBF.

L'hyperplasie des cellules de Kupfer disparaît dans 98 % des cas sur la 3ème PBF et totalement sur les PBF suivantes.

4 -b) scintigraphie hépato-splénique :Résultats de la scintigraphie pratiquée au début
de l'évolution d'1 HCP et de 8 HCA

	HCP -n=1-		HCA n=8	
	nbre	%	nbre	%
Augmentation du volume du foie	1	100	5	62,5
Hétérogène	1	100	2	25
Lacunes			3	37,5
Rate imprégnée			5	62,5
Colonne imprégnée			2	25

Il n'a pas été pratiqué, au début de l'évolution des HCP, qu'une seule scintigraphie qui montrait un gros foie hétérogène.

Chez 8 malades, porteurs d'une HCA, la scintigraphie a montré dans 5 cas une hépatomégalie avec imprégnation sphérique. La colonne vertébrale était visualisée dans deux cas.

Dix malades porteurs d'HCA ont eu par la suite une scintigraphie : le volume du foie était augmenté dans 7 cas (70 %) de manière hétérogène dans 6 cas (60 %). Des lacunes étaient visibles dans 2 cas (20 %). On notait une imprégnation de la rate chez 6 malades (60 %) et de la colonne dans 2 cas (20 %).

4- c) La parascopie :

Des laparoscopies ont été pratiquées au début de l'évolution de 2 HCP et de 16 HCA.

Résultats de laparoscopie pratiquée au début de l'évolution de 2 HCP et 16 HCA

	HCP (n= 2)		HCA (n= 16)	
	Nbre	%	Nbre	%
Aspect normal	1	50	2	12,5
Surface vallonnée	1	50	10	62,5
Macronodules			6	37,5
Consistance dure			3	18,75

- Cet examen était normal dans un cas d'HCP et deux cas d'HCA.
- Une HCP avait un foie dont la surface était vallonnée.
- Dans 10 cas d'HCA également, la surface hépatique était vallonnée, de consistance dure , dans 3 cas avec coexistence de macronodules dans 6 cas.
- Six malades ont eu une laparoscopie au cours de l'évolution de leur HCA : dans 5 cas, (83 %), la surface hépatique était vallonnée et dans le même pourcentage de cas existaient des macronodules.

5) Etude évolutive :

a) nous avons tout d'abord étudié le mode évolutif de nos 10 HCP et 27 HCA.

Pronostic de 10 HCP et 27 HCA

	HCP (n=10)		HCA (n = 27)	
Durée moyenne d'évolution depuis le début de l'atteinte hépatique	24 mois		46 mois	
Malades stabilisés	9	90	16	59,5
Evolution cirrhogène	1	10	10	37
Sujets guéris			0	
Décès	0		1	3,5

La durée moyenne d'évolution depuis le début de l'atteinte hépatique est de 24 mois pour les HCP et de 46 mois pour les HCA.

- Sur 10 HCP, 9 malades sont considérés comme stabilisés : cinq n'ont pas reçu de traitement, deux ont été traités par la Prednisone seule, deux par l'association Prednisone et Azathroprine ou chlorminophène.

Une malade considérée comme HCP au state initial n'avait pas reçu de traitement et a évolué en 5 ans à bas-bruit vers une cirrhose inflammatoire.

- Aucune HCA ne peut être considérée comme guérie.

Seize malades (59,5 %) paraissent stabilisés, une malade a été traitée par D Catéchine , trois ont été traités par la Prednisone seule, deux par l'association Azathroprine-Chloraminophène, trois par Prednisone-Azathroprine et deux par Prednisone Chloraminophène.

Dix malades (37 %) ont évolué vers la cirrhose. Les modes de traitement ont été variés : un a reçu la D Catéchine , un a été traité par la Prednisone seule, deux par l'association Azathroprine-Chloraminophène, cinq par Prednisone-Azathroprine et un par Prednisone-Chloraminophène.

Enfin, une HCA B a été traitée par l'association Prednisone-Azathroprine et a évolué vers la mort par carcinome hépatique dans un délai de 7 ans depuis l'hépatite aiguë initiale.

Comparaison de l'évolution de 10 HCP et de 27 HCA
selon le traitement employé

	HCP (n= 10)			HCA (n=27)		
	Stable	Cirrhose	Décès	Stable	Cirrhose	Décès
Pas de traitement	5 50	1 10		1 3,5	1 3,5	
Prednisone	2 20			3 11	1 3,5	
Azathroprine Chloraminophène				2 7,5	2 7,5	
Prednisone + Azath.	1 10			8 30	5 19	1 3,5
Pred. + Chloram.	1 10	.		2 7,5	1 3,5	

b) nous avons essayé d'étudier les relations entre le mode évolutif des hépatites chroniques et la positivité ou la négativité de l'Antigène Australia.

Comparaison de l'évolution de 5 HCP et 26 HCA
selon la positivité ou la négativité de l'Ag Au.

	HCP (n= 10)		HCA (n= 26)	
	Au + (6)	Au - (4)	Au +(12)	Au- (14)
Evolution stabi- lisée	6 60	3 30	6 23	9 34,5
Evolution cirrho- gène		1 10	5 19,5	5 19,5
Décès			1 3,5	

- les HCP qui sont Ag Au + évoluent plus fréquemment vers une stabilisation (60 %) que celles qui sont Ag Au - (30 %). Le malade qui a évolué vers une cirrhose était Ag Au -. C'était pourtant une HCP à virus HB avec Ag HBC en IF dans le foie sans Ag HBS circulant.
- Les HCA Ag Au - évoluent dans 34,5 % des cas vers une stabilisation (23 %) des cas pour les HCA Ag Au +). Ces mêmes HCA Ag Au - évoluent aussi fréquemment vers la cirrhose (19,5 %) que les HCA Ag Au +. Le malade décédé était Ag Au +.

c)Les complications survenues au cours de l'évolution sont à différencier en complications dues au génie évolutif propre de la maladie et en complications secondaires au traitement.

Complications survenues au cours de l'évolution
de 27 HCA

Hémorragie digestive	3 11 %
Infection intercurrente	3 11 %
Syndrôme oedemato-ascitique	2 8 %
Hépatome	1

Complications de 25 HCA et 1 HCP traitées

	Corticoïdes seuls		Corticoïdes Isup (Azath./Immul)	
Hémorragies Ulcère gastro-duodénal			4	15
Aspect custingoïde			4	15
Acné	1	4	3	11,5
HTA			2	8
Diabète induit	1	4	1	4
Ostéoporose			1	4
Tuberculose			1	4

- Au cours de l'évolution des 27 HCA, sont survenues dans 11 % des cas des hémorragies digestives (1 cas par ulcère gastrique et 2 cas par rupture de varices oesophagiennes).

De même 11 % des malades ont vu survenir une infection intercurrente (zona, tuberculose, Salmonellose) et 8 % un syndrome oedemato-ascitique.

- Les complications iatrogènes se rencontrent surtout lors du traitement corticoïdes-immunosuppresseurs associés ; ce sont surtout des complications digestives (hémorragies, ulcère gastro-duodénal) dans 15 % des cas, un aspect custingoïde également dans 15 % des cas, une acné dans 11,5 % des cas et une hypertension artérielle dans 8 % des cas.

Les autres complications de la corticothérapie sont plus rares (diabète induit, ostéoporose, tuberculose).

Nous avons donc comparé sur les plans clinique, biologique, immunologique, anatomique et évolutif, notre série de 10 HCP et 27 HCA.

Nous voudrions maintenant résumer brièvement quelques observations :

-Observations types-

A/- H C P -

1. une évolution stabilisée avec normalisation clinico-biologique :

Malade de 52 ans, ancienne infirmière, ayant présenté en avril 67 une hépatite virale aiguë traitée d'emblée par des corticoïdes. L'ictère régresse en un mois, mais la cytolyse persiste pendant quatre mois : en octobre 1967, un bilan clinique et biologique est normal.

La malade est alors régulièrement suivie : les gammaglobulines vont rester augmentées à partir de décembre 1967 (22 % en moyenne). Le taux des transaminases fluctue.

En avril 1971, surviennent des manifestations à type d'arthralgies et de prurigo qui font découvrir un Ag Au positif associé à des anticorps anti-muscles lisses et anti-mitochondries positifs de manière transitoire. Le reste du bilan est normal (pas de cytolyse) ainsi que celui pratiqué en septembre 1972, en dehors d'une augmentation des gammaglobulines.

En février 1973, la malade est hospitalisée (service Pr GIRARD) car l'Ag Au reste positif et les gammaglobulines élevées (22 %).

Il n'est trouvé ni cytolyse, ni insuffisance hépato-cellulaire. La ponction biopsie hépatique montre un aspect d'HCP avec quelques travées scléreuses grêles légèrement inflammatoires. Il n'est institué aucun traitement.

La malade est revue en consultation deux an plus tard ; elle conserve un bon état général et le bilan biologique est normal. Il n'y a pas eu de contrôle histologique.

En somme, hépatite virale aiguë en avril 1967, traitée d'emblée par des corticoïdes. L'Ag Au est trouvé positif en avril 1971, associé à une hypergammaglobulinémie qui persiste ; aspect d'HCP à la PBF en 1973. Cette HCP peut être considérée comme stabilisée en mai 1975.

2. une évolution stabilisée avec persistance de signes cliniques

Il s'agit d'une malade de 43 ans, ancienne tuberculeuse, ayant subi en septembre 1969 une intervention chirurgicale suivie de la survenue d'un ictère par hépatite d'inoculation en novembre 1969. Cette hépatite virale aiguë est traitée d'emblée par des corticoïdes.

En avril 1971, la malade est hospitalisée pour un tableau de baisse de l'état général. A l'examen existe un léger débord hépatique isolé. Sur le plan biologique persistent une cytolyse et des signes inflammatoires (gammaglob. : 23,5 %).

La laparoscopie ne montre qu'une légère hépatomégalie et la PBF un aspect d'HCP (portite et cicatrices de nécrose ancienne).

La malade est alors traitée par des corticoïdes et régulièrement suivie en consultation. En avril 1973, persiste une asthénie associée à des manifestations à type de syndrome de Raynaud.

Il est retrouvé une hépatomégalie mais aucune perturbation du bilan biologique hépatique. Il n'est pas pratiqué de contrôle histologique.

Donc, il s'est agi d'une hépatite virale d'inoculation ayant évolué en 17 mois vers une HCP d'évolution stabilisée.

B/- HCA -

1. une évolution régressive :

Nous ne pouvons parler à proprement parler au sujet de l'observation suivante d'une guérison et nous avons, dans nos tableaux, classé ce malade dans les évolutions stabilisées.

Il s'agit d'un malade du Pr BEL ayant présenté en octobre 1956, alors qu'il était âgé de 9 ans, une hépatite virale sous forme d'un ictère fébrile. Des recherches se sont produites en février 1957, juin 1957 (corticothérapie brève), août 1957 et en novembre 1957, dernier épisode pour lequel le malade est hospitalisé.

A l'examen, le foie et la rate sont à deux travers de doigts. Le taux de prothrombine est abaissé (47 %). Il est alors porté le diagnostic d'hépatite ictérique à rechutes d'évolution sclérogène.

L'ictère régresse sous corticothérapie qui devra être poursuivie (10 mg de Prednisone en moyenne) en raison de la rechute de l'ictère à chaque tentative d'arrêt.

Le malade présente en octobre 1960, une primo-infection tuberculeuse, puis en octobre 1961, et juillet 1962, des hématomés par hypertension portale.

Les gammaglobulines restent alors élevées (40 %), le taux de prothrombine bas (40 %) et les transaminases un peu élevées.

Une splénectomie est alors pratiquée en septembre 1962. La PBF chirurgicale montre des lobules régénératifs, une stéatose discrète et des travées scléreuses infiltrées de lympho-plasmocytes.

La corticothérapie est poursuivie (10 mg de Prednisone en moyenne).

En mai 1969, le malade est en bon état général. Il n'est noté ni hépatomégalie, ni signes d'évolutivité hépatique, ni d'intolérance aux corticoïdes. Les gammaglobulines sont normales.

En mars 1970, un nouveau bilan pratiqué alors que le malade garde un bon état général, montre des perturbations biologiques :

- les phosphatases et les transaminases sont augmentées
- la BSP est diminuée
- les gammaglobulines sont à 30,5 g/l avec une augmentation des IgG
- présence d'anticorps antinucléaires.

On associe alors à la corticothérapie du Chlorambucil.

Les transaminases vont alors se normaliser progressivement et les gammaglobulines diminuer. Le traitement est totalement arrêté en mars 1973.

Il s'est donc agi d'une hépatite chronique active ayant débuté en octobre 1956 et d'évolution favorable, sous corticoïdes seules, puis associées au Chlorambucil, en 17 ans.

2. une évolution stabilisée

Malade de 64 ans, ulcéreux connu, diabétique hypertendu, ayant présenté en novembre 1974, une épisode fébrile d'une dizaine de jours, accompagné d'une baisse de l'état général et d'un syndrome biologique évocateur d'une hépatite.

L'état général reste médiocre tandis que transaminases et gammaglobulines restent élevées en janvier 1975. Le malade est hospitalisé : le foie déborde de deux travers de doigts; la VS reste à 37 %, les gammaglobulines à 20 g/l et les transaminases légèrement augmentées. La PBF montre un aspect d'hépatite chronique active avec risque d'évolution cirrhogène.

Un traitement par l'Azathroprine seule est entrepris ; les bilans successifs montrent alors une amélioration du tableau clinique et une normalisation de la biologie. En février 1976, une nouvelle PBF révèle une régression des signes inflammatoires sans aggravation de la sclérose.

Il s'est donc agi d'une HCA de type A d'évolution stabilisée en 15 mois.

3. une évolution subaiguë cirrhogène puis mortelle par carcinome hépatique

Il s'agit d'un médecin O.R.L. de 39 ans, ayant présenté en octobre 1968 une hépatite virale aiguë traitée d'emblée par des corticoïdes. Leur arrêt, aubout de un mois provoque une rechute clinique et biologique. Nouvelle corticothérapie jusqu'à janvier 1969, où à l'arrêt du traitement se produit une rechute uniquement sur le plan biologique. Des anomalies mineures vont persister jusqu'en mars 1969, alors que les corticoïdes n'ont pas été repris.

Le malade est revu en juin 1972, soit presque 4 ans après l'épisode initial, en raison de la survenue de myalgies accompagnées d'asthénie. Le foie déborde à 3 travers de doigts. Les transaminases sont augmentées, la BSP baisse ainsi que le taux de prothrombine et les gammaglobulines à 25 g/l.

L'Antigène Australia est positif et à la PBF aspect d'HCA de type B.

Sous corticoïdes et Azathroprine, les signes clinique et biologique s'amendent. L'Ag Au reste positif.

Le malade est ensuite régulièrement suivi : chaque tentative d'arrêt du traitement provoque une rechute clinique et biologique.

En juin 1976, survient une décompensation sur le mode cirrhotique avec syndrome oedemato-ascitique, hépatomégalie à 3 travers de doigts et splénomégalie, s'améliorant sous corticoïdes.

Le malade cependant décède un an plus tard par cancer primitif du foie.

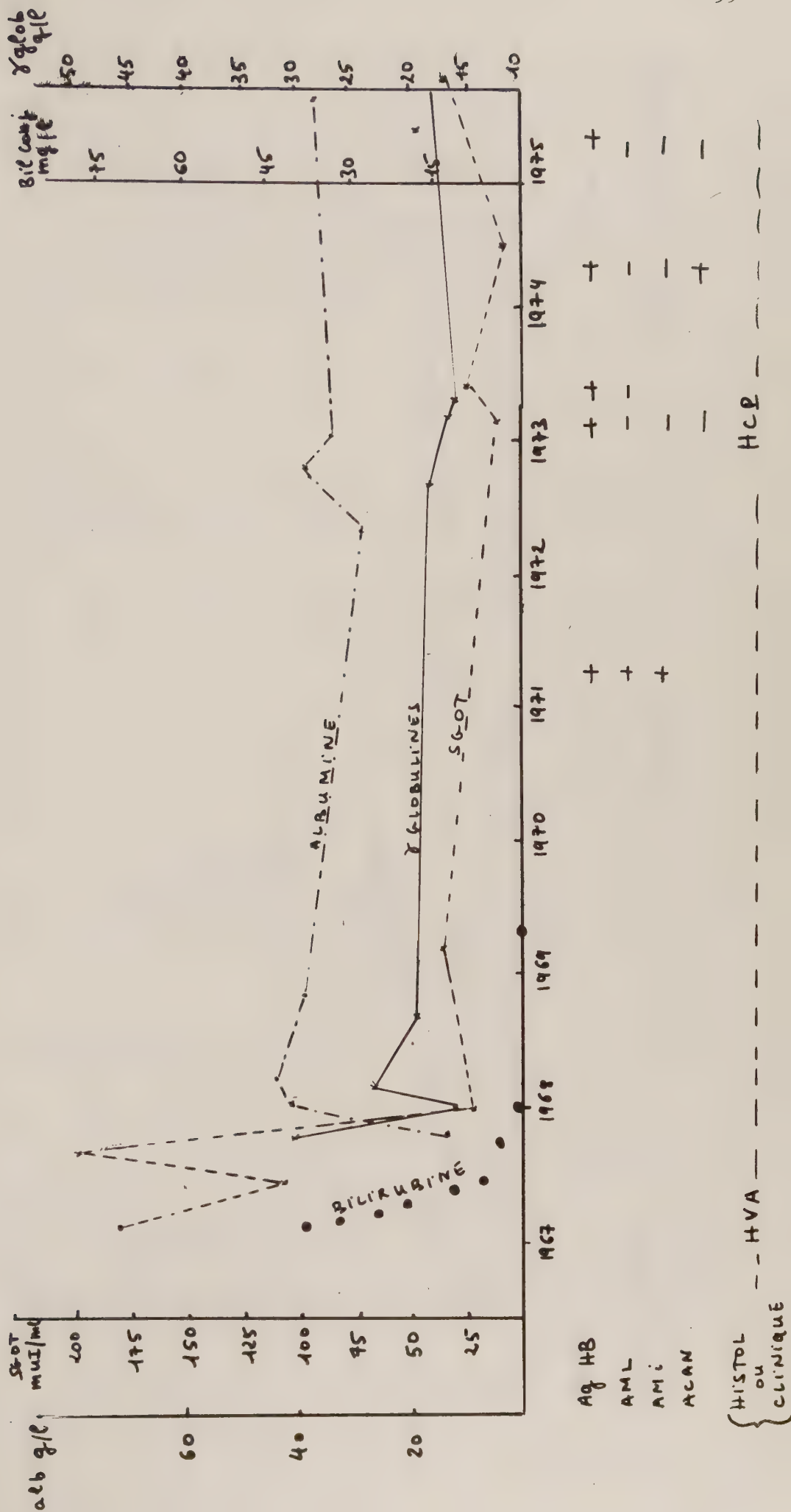
Il s'est donc agi d'une hépatite virale aiguë de contamination ayant évolué en 3 ans vers une HCA cirrhogène compliquée d'hépatome, d'évolution péjorative.

Cette observation est donc remarquable car elle réunit toute la pathologie due au virus B depuis l'hépatite aiguë jusqu'au carcinome terminal.

Nous pouvons résumer sur un diagramme une observation d'HCP et une observation d'HCA.

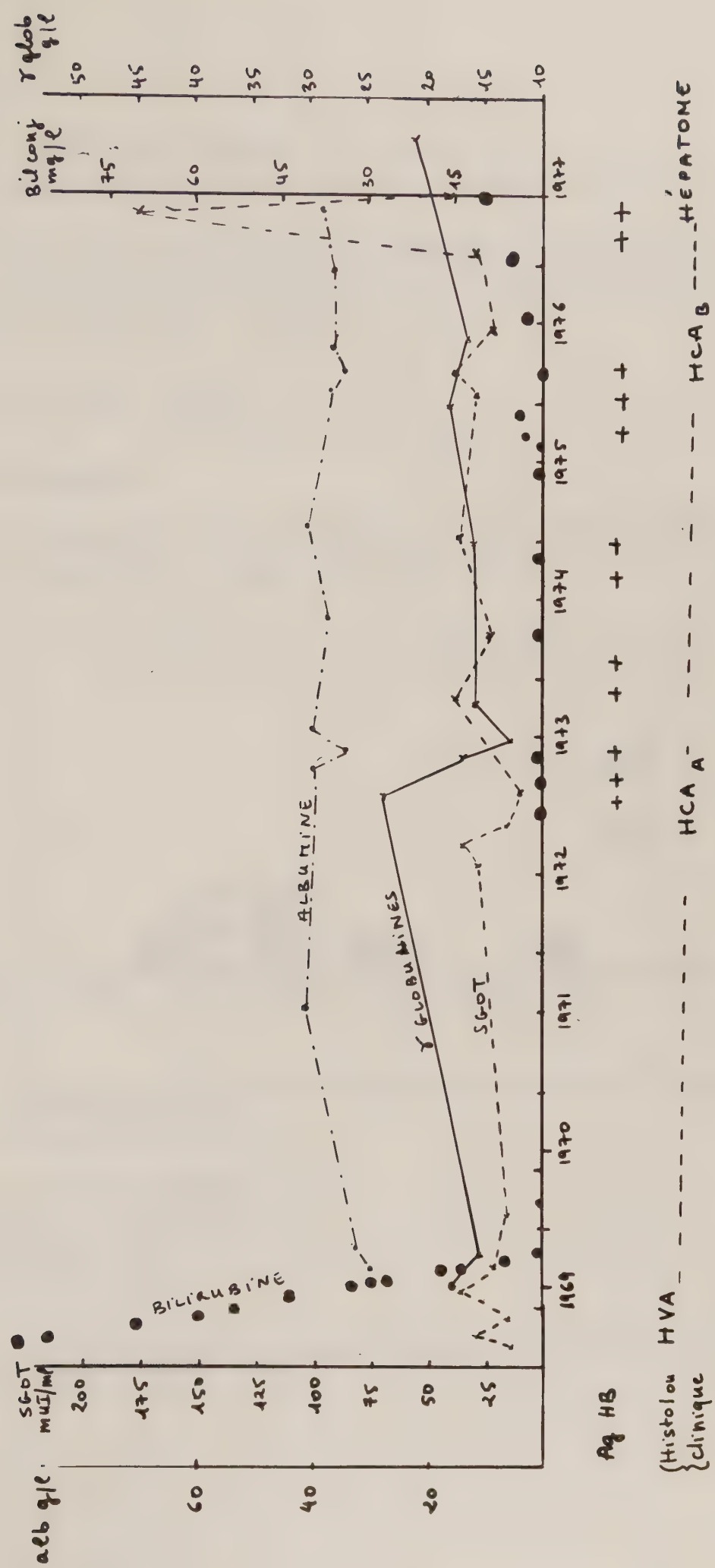
SGOT ---
Bil ●●●●●
γglob —
alb -.-

DIAGRAMME d'une observation d' HCP



SGOT ---
BC ...
 γ glob ---
alb .-.-

DIAGRAMME d'une observation d'HCA



II - HEPATITES CHRONIQUES CYRRHOGENES ASYMPTOMATIQUES -

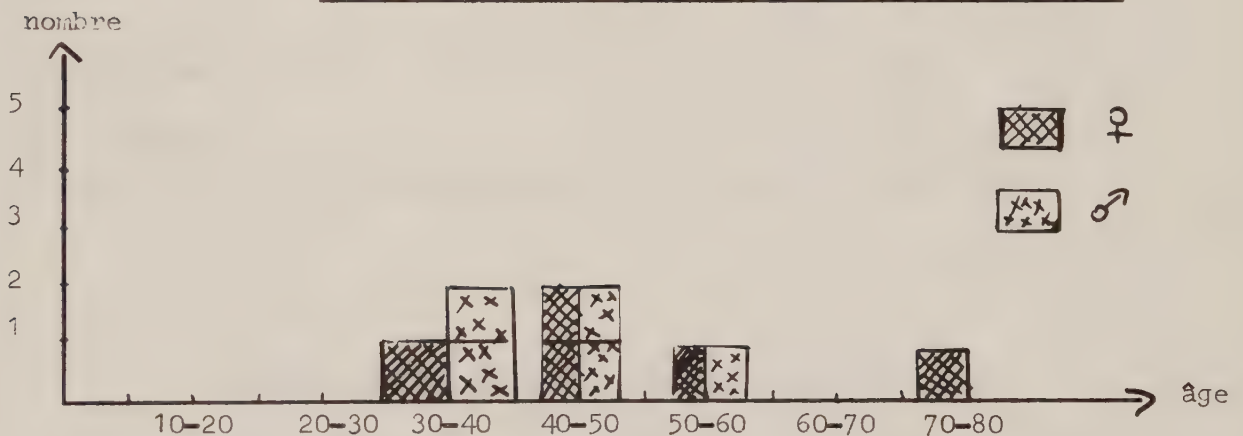
Nous avons rassemblé les observations des malades ayant déjà une cirrhose lors des premiers symptômes, car il semble que les cirrhoses doivent être considérées comme un stade avancé de l'hépatite chronique active et non comme une entité particulière.

A - Comparaison HCA_B / cirrhoses

1. Etude clinique :

a) Age et sexe : nos dix malades se répartissent en 6 hommes et 4 femmes. Les cirrhoses sont plus fréquemment rencontrées entre 30 et 60 ans avec un maximum de fréquence entre 40 et 50 ans.

Répartition des cirrhoses suivant l'âge et le sexe



b) Antécédents : on peut remarquer que les 6 hommes sont tous des éthyliques à des degrés divers.

Les autres antécédents notés sont :

- des troubles neuro-psychiques (40 %)
- des cas d'ictères familiaux (20 %)
- un syndrome ulcéreux (10 %)
- un diabète gras (10 %)
- une tuberculose (10 %)

c) modes de début : les modes d'entrée dans la maladie sont variables :

- hépatite virale aiguë probable de type ictérique dans 30 % des cas et de type anictérique avec présence d'antigène Australia dans 30 % des cas.

Le mode de contagé est connu dans deux cas : l'un parentéral, l'autre épidémique (ictère viral chez le conjoint)/

- cirrhose confirmée (30 %) dont un cas avec antigène Australia.
- le mode de début a été insidieux dans 10 % des cas.

Mode de début de 10 cirrhoses

Hépatite virale probable		
- ictérique	3	30 %
- anictérique	3	30 %
Cirrhose	3	30 %
Insidieux	1	10 %

d) signes fonctionnels et signes généraux :

Les signes les plus fréquemment notés lorsque la maladie est diagnostiquée sont :

- l'asthénie (60 %)
- l'amaigrissement (60%)
- l'anorexie (60 %)
- la température (50 %)
- l'ictère (40 %)

Lors de l'évolution générale de ces cirrhoses, l'asthénie persiste inchangée ainsi que l'ictère qui évolue par poussées. Par contre, amaigrissement, anorexie et température sont moins fréquemment observés.

Ces résultats rejoignent ceux que nous avons relevé dans l'HCA où les signes les plus couramment rencontrés étaient les mêmes, avec une prédominance marquée pour l'asthénie (78 % des cas).

e) signes physiques :

- L'hépatomégalie est notée dans la majeure partie des observations : dans 50 % des cas, quand la cirrhose est diagnostiquée et dans 80 % des cas après quelque temps d'évolution. Elle reste le plus souvent (60 % des cas) moindrée inférieure à 4 Cm.
- La splénomégalie n'est constatée que dans 20 % des cas et les signes cutanés de cirrhose deviennent plus fréquents au cours de l'évolution (20 à 40 % des cas). Ces chiffres se rapprochent de ceux trouvés au stade évolué des HCA sauf en ce qui concerne les signes cutanés de cirrhose moins fréquents dans l'HCA.

f) signes systémiques :

Là encore les pourcentages que nous avons trouvés se rapprochent de ceux des HCA à un stade évolué.

- Les arthralgies sont observées dans 20 % des cas ainsi que les myalgies et les crampes.
- Les autres signes ne sont rencontrés chacun que dans 10 % des cas : il s'agit de l'urticaire, des migraines et du purpura.

2. Etude biologique :

Lorsque la cirrhose est diagnostiquée, les signes biologiques les plus fréquents sont :

- l'élévation des phosphatases alcalines ($\geq$ 40 UI) dans 90 % des cas
- l'augmentation des gammaglobulines ($\geq$ 20 g/l) dans 90 % des cas.
- l'accélération de la vitesse de sédimentation ($\geq$ 20 %) dans 90 % des cas.

Les autres perturbations biologiques intéressent ensuite par ordre de fréquence :

- le taux de bilirubine conjuguée $\geq$ 10mg/l dans 70 % des cas.
- la numération plaquettaire $\leq$ 100 000 dans 70 % des cas.
- l'épuration de la BSP (pente $\leq$ 0,100) dans 60 % des cas.

A un stade évolué, les troubles biologiques constatés sont ceux d'une cirrhose (BSR $\leq$ 0,100 dans 100 % des cas, hypoalbuminémie dans 80 % des cas) avec cependant une note d'activité :

les gammaglobulines sont $>$ 20 g/l dans 100 % des cas. Les phosphatases alcalines restent également élevées dans 80 % des cas, le taux de bilirubine conjuguée est $>$ 10 mg/l dans 70 % des cas et des plaquettes $\leq$ 100 000 dans 70 % des cas.

De même, qu'au stade évolué des HCA, les transaminases ne sont élevées que dans 40 % (SGOT) à 50 % (SGPT) des cas.

On peut donc remarquer que de même que dans les HCA évoluées, les signes biologiques majeurs sont :

- le taux d'épuration de la BSP
- l'hypergammaglobulinémie
- l'élévation des phosphatases alcalines

3. Etude immunologique

a) Ag Au auto Ac :

4 malades (40 %) sont Ag Au positifs :

- 1 associé à de l'AML positif
- 3 sans auto-anticorps

Les 6 autres malades sont Ag Au négatifs

- 2 avec présence d'auto-anticorps anti-nucléaire et anti-muscles lisses
- 4 sans auto-anticorps.

b) Antigène HB :

Il n'a pas été retrouvé qu'un sous type de l'Ag HBS de type "d".

L'Ac anti HBS n'a été retrouvé que chez 2 malades sur 7. Les 2 sujets étaient négatifs pour l'antigène HBS.

L'étude des 4 cirrroses positives pour l'Ag HBS a montré dans 2 cas un Ag e positif (50 %) et aucun Ac anti e.

4. Etude anatomique

Les lésions histologiques que nous avons déjà revu en détail lors de l'étude des HCA, sont résumées dans le tableau, p 60.

Lors de l'évolution de ces cirrroses, on peut retrouver des altérations cytologiques identiques à celles du stade évolué des HCA. Les lésions essentielles sont représentées par les remaniements architecturaux.

L'étude tant de la scintigraphie hépatosplénique que de la laparoscopie ne fait que confirmer le diagnostic de cirrhose hépatique.

- 1ère PBF des MALADES VUS AU STADE DE CIRRHOSE -

1ère PBF n = 10

PARENCHYME	Ballonisation - clarification		7	70 %
	Nécrose			
	Nécrose parcellaire		1	10 %
	Stéatose		4	40 %
		hépatocytaire	7	70 %
	Régénération	nodules	9	90 %
		néo-ductules	8	80 %
		pseudo-acineuse	3	30 %
MESENCHYME	Fibrose	espaces portes	10	100 %
		interlobulaire	10	100 %
		irrégulière	9	90 %
	Inflammation	portale	9	90 %
		interlobulaire	9	90 %
	Hyperplasie des cellules de Kupfer		2	20 %

5. Etude évolutive

- Cinq malades sont décédés dans un délai moyen de 2 ans dans un tableau d'encéphalopathie porto-cave pour 4 malades et de décompensation ictéro-oedemato-ascitique pour 1 malade.

Deux de ces malades, décédés avaient été traités par l'association Prednisone - Chloraminomhène et un par l'association Prednisone-Azathioprine.

- Les 5 autres cirrheses étaient encore en vie après un délai moyen de 4 ans sauf pour l'un des sujets revu après 15 ans d'évolution.

Aucun de ces malades n'avait été traité sauf un par l'association Prednisone-Azathioprine.

- Trois des sujets décédés étaient porteurs de l'AG HBS dont deux avec présence de l'Ag e.

- Les complications observées lors de l'évolution sont celles de toute cirrhose : oedemato-ascitiques (70 % des cas), encéphalopathie porto-cave (40 % des cas), hémorragies digestives (20 % des cas).

Nous résumons dans le tableau ci-après, l'essentiel des données cliniques, biologiques, immunologiques et évolutives de nos 10 cirrheses. (tableau p. 62 Bis)

B - Une observation de cirrhose

Il s'agit d'un malade 36 ans, éthylique modéré, ayant été traité à l'âge de 20 ans pour une primo-infection tuberculeuse et présentant depuis des troubles digestifs et des poussées asthéniques.

En janvier 1971, le centre de transfusion de Grenoble découvre un Antigène Australia positif.

Un an plus tard, une asthénie marquée précède la survenue en juillet 1972 d'un ictère de type rétentionnel.

Une PBF chirurgicale montre alors une cirrhose macronodulaire avec cholestase intra-parenchymateuse.

En septembre 1972, un bilan est pratiqué dans le service du Pr GIRARD car l'ictère persiste associé à une baisse de l'état général. L'examen retrouve une ^{insuffisance} hépato-cellulaire marquée, gammaglobulines élevées, une petite rétention sans cytolyse. L'Ag Au est positif à un titre élevé. Le malade est alors traité par une association de corticoïdes et d'Aza-thioprine.

Une nouvelle poussée évolutive survient en janvier 1973 après arrêt de la corticothérapie à Grenoble pour nouvelle PBF.

DEBUT

considérée comme
hépatite aiguë
cirrhose confirmée
insidieux
asthénie
amaigrissement
anorexie
température
ictère
hépatomégalie
splénomégalie
signes cutanés
arthralgies
myalgies
urticaire
migraines
purpura

SIGNES CLINIQUES

gammaglobulines > 10 g/l
phatases alc. 7/ 40 UI
VS 7/ 20 %
bil. conj. 7/ 10mg / l
plaq. < 100 000
BSP K < 0,100
SGOT 7/ 50 mUI
SGPT 7/ 50 mUI
Ag HBS
ACAN
AML
Ag e

EVOLUTION

Décès
50 %

DIAGRAMME DES CIRRHOSES

SIGNES BIOLOGIQUES ET IMMUNOLOGIQUES

Elle s'accompagne d'une rechute de l'ictère, avec poussée cytologique, hypergammaglobulinémie et défaillance hé~~p~~ato-cellulaire majeure entraînant la mort par coma hépatique. La vérification montre un foie atrophique d'aspect ficelé, clouté avec ^{en}microscopie électronique, présence de particules intra-nucléaires d'allure virale.

CHAPITRE IV - DISCUSSION -

A - COMPARAISON DE NOS RESULTATS AVEC CEUX DE LA LITTERATURE -

1. Etudes cliniques :

a) notion d'âge et de sexe :

Notre série d'HCP comportait 70 % de femmes et l'âge moyen était de 43 ans, avec des extrêmes de 20 à 70 ans.

Les cas rapportés par la littérature se rencontrent surtout chez des sujets jeunes de 30 à 40 ans dont 50 à 60 % sont des hommes. (46-137-110-124)

En ce qui concerne les HCA, la prépondérance féminine (80 %) rapportée par la plupart des auteurs ne se retrouve pas dans notre série (102-110-135-47) (44,5 % de femmes).

L'âge moyen de 50 ans est, par contre, sensiblement le même tout en notant que 75 % des sujets ont plus de 40 ans ce qui avait été souligné dans certaines publications (124-47).

Comme l'ont noté certains auteurs, il existe une prépondérance masculine dans les HCA avec AG HB ou à virus B (71,5 % dans notre série, 75 % dans celle de TREPO (134) et 89 % dans celle de SUMMERSKILL (130) et une prépondérance féminine dans les HCA sans antigène Australia moins marquée dans notre série (61,5 %) que dans celle de TREPO (85 %) (134) et celle de SUMMERSKILL (89 %) (130).

b) étiologie :

60 % des HCP peuvent être considérées comme d'étiologie B, c'est-à-dire ayant présenté un antigène B au cours de leur évolution. Ce résultat est supérieur à ceux de la plupart des auteurs (30 % de HCP) (124-137).

De même, nous avons trouvé 46 % d'étiologie B au cours des HCA : ce pourcentage est variable selon les régions du monde de 10 à 50 %, mais notre résultat correspond aux statistiques de la région lyonnaise où 40 à 60 % des HCA sont associées à l'Ag HBS (152).

15 % des HCA pourraient être d'origine médicamenteuse : 11 % des malades avaient été traités par INH et 4 % par alphanéthyl dopa.

Une étude de 85 HCA au Danemark (47) rapporte 10,6 % des cas qui seraient dus à l'un ou l'autre de ces deux médicaments.

c) modes de début :

Toutes les HCP ont débuté par un tableau semblable à celui d'une hépatite (virale?) aiguë de type ictérique dans 70 % des cas. Ce pourcentage est plus important que celui signalé dans la littérature qui est 85 % des cas (110-46).

De même, la plupart de nos HCA (74 %) ont eu un mode de début brutal considéré comme hépatite aiguë de type ictérique dans 44,5 % des cas. Ces chiffres sont également élevés par rapport à ceux de la littérature 25 % des cas pour SHERLOCK (135), 32 % des cas pour MISTILIS (102) ou 50 % des cas pour DIETRICHSON dont 36,5 % des cas étaient une hépatite aiguë certaine confirmée par PBF.

Nous ne pouvons, en effet, dans nos 74 % de début brutal affirmer si les malades n'avaient pas dès ce stade des signes histologiques d'hépatite active.

Parallèlement, peu de malades sont entrés dans la maladie de manière insidieuse (26 % des cas), alors que MISTILIS (102) en rapporte 68 % des cas, sur une étude de 82 HCA et DIETRICHSON 44,7 % sur 85 cas.

Ces différences tiennent peut-être à la faible représentativité de nos HCA : nous n'avons étudié que 27 cas.

d) signes cliniques :

a - H C P -

. la fréquence des signes fonctionnels et généraux au cours de l'évolution des HCP est faible sauf en ce qui concerne l'anorexie (60 % des cas), et l'asthénie (50 % des cas).

L'étude danoise (46) en rapporte des pourcentages beaucoup plus élevés mais à un stade de tout début de la maladie. Une autre étude () rapporte une asthénie dans 30 % des cas.

. De même, nous avons noté la présence d'une hépatomégalie modérée dans 50 à 60 % des cas suivant le stade de l'évolution. Certains auteurs en ont noté une dans 16 % des cas (137), d'autres dans 23 % des cas (46) ou dans 54 % des cas (110).

Nous n'avons jamais noté de splénomégalie rejoignant en cela la littérature (de 0 % (46) ou 3 % (137)).

. La fréquence des signes systémiques est diversement appréciée : elle est nulle pour la plupart des auteurs (135-110-137), mais des signes cutanés sont signalés dans 8 % des cas et des arthralgies dans 27 % des cas, ceci au début de l'évolution pour DIETRICHSON (46). Nous avons noté dans notre série des arthralgies dans 20 % des cas, ainsi que des myalgies, des crampes et des migraines qui ne semblent pas signalés dans la littérature.

b - H C A -

. L'asthénie est le signe d'appel majeur des HCA (78 % des cas) ce qui est couramment signalé dans la littérature (90,6 % des cas pour DIETRICHSON (47)).

La maladie est ictérique dans 59 % des cas, ce qui concorde avec les observations de ce même auteur (47) alors que pour d'autres (102-135), elle est anictérique dans 20 % des cas.

. La fréquence de l'hépatomégalie est identique dans notre série (77,5 %) et dans la littérature (38 à 50 % des cas (102-140)). Il en est de même pour la fréquence des angiomes stellaires qui est basse dans notre série d'HCA (4 %).

. Les signes systémiques ne sont pas très fréquents : les arthralgies sont notées dans 18,5 % des cas, ce qui est en concordance avec le chiffre moyen de 17 % de la littérature (25). Une atteinte rénale a été retrouvée dans 4 % des cas (12 % dans la littérature). Nous n'avons jamais observé d'atteinte colique ou de syndrome de SJÖGREN, ni d'atteinte pleuro-pulmonaire ou thyroïdienne. Nous avons, cependant, retrouvé quelques atteintes plus rarement signalées telles que des migraines (7,5 % des cas), un syndrome de Raynaud (4 %) ou du purpura (4 %).

2. Etude biologique :

a - H C P -

Les transaminases sont élevées dans les HCP dans 60 % des cas pour les SGPT, et dans 40 % des cas pour les SGOT. Cette hypertransaminémie préférentielle pour les SGPT est retrouvée dans certaines publications (137).

D'autres auteurs signalent des transaminases plus fréquemment élevées, portant sur les SGOT dans 70 % des cas (140).

La vitesse de sédimentation est accélérée dans 30 % des cas ce qui semble un pourcentage élevé par rapport à la littérature (15 % pour PIOTTE ET RAUBER).

De même, la rétention de la BSP à la 30e minute est anormale chez 30 % des malades (18 % pour SIDI et MICHEL (137)).

Mais nos HCP ont toutes une albuminémie et un taux de prothrombine normaux, ce qui rejoint l'ensemble des publications (137-46.110). Il en est de même pour l'hyperbilirubinémie (10 % pour notre série et pour la littérature). Les phosphatases alcalines sont augmentées dans 20 % des cas, ce qui est retrouvé dans certaines publications (3), mais pas dans d'autres (5) où elles restent normales. Une hypergammaglobulinémie modérée est notée dans 20 % des cas (10 % des cas dans la littérature (110-122)).

Au total donc, le signe majeur est représenté par l'hypertransaminémie préférentielle pour les SGPT, alors que l'exploration fonctionnelle hépatique est le plus souvent normale.

b - H C A -

Nous avons observé une élévation des SGOT dans 70 % des cas et des SGPT dans 70 % des cas.

Cette augmentation préférentielle des SGOT est notée par tous les auteurs dans la majorité des cas. Elle est pour MISTILIS (102) le meilleur index biologique d'activité de la maladie à un stade précoce. Cette hypertransaminémie décroît en effet au cours de l'évolution (44,5 %).

Les phosphatases alcalines restent élevées dans environ 65 % quel que soit le stade de l'évolution. Elles le sont dans 50 % des cas pour DIETRICHSON (47) de même que le taux de bilirubine (40,5 % des cas pour notre série).

L'hypergammaglobulinémie est rencontrée dans 40,5 % des cas, à un taux plus élevé que dans les HCP. Ceci est un peu plus bas que les pourcentages relevés dans la littérature (45 % à 65 % des cas) (122-110).

L'hypoplaquettose modérée au début (22 %) est retrouvée dans 52 % des cas en fin d'évolution (4 % des cas pour MISTILIS) (102).

La rétention de la BSP est perturbée dans 40,5 % des cas, accompagnée dans 30 % des cas d'une hypoalbuminémie. Ces anomalies sont beaucoup plus marquées comme le note MISTILIS (102) lors de l'évolution de la maladie vers la cirrhose.

Au total, il semble donc falloir, en accord avec la littérature, retenir les signes biologiques d'activité suivants : augmentation des SGOT, des phosphatases alcalines (plus forte dans notre série) et des gammaglobulines.

Nous n'avons pas étudié quelles étaient plus spécialement les perturbations biologiques au cours des poussées de la maladie et notre étude sur ce plan ne reflète qu'incomplètement le profil évolutif des HCA.

3. Aspects immunologiques

a) Au/Auto-Ac :

nous avons essayé de répartir nos malades en deux groupes selon la positivité ou la négativité de l'antigène Australia. En effet, de nombreuses études ont remarqué le faible taux d'auto-anticorps dans le groupe positif pour l'Ag HBS (53-161-26-171)

Peu de travaux d'attachent à l'étude des anticorps anti-organes dans l'HCP.

Nous avons, pour notre part, dans nos dix cas d'HCP, constaté :

- 60 % des cas où l'Ag HBS est positif :
 - . 2/3 des cas n'étaient accompagnés d'aucun auto-anticorps,
 - . dans 1/3 des cas, des auto-anticorps ont été détectés (anti-muscles lisses (AML), anti-mitochondries (AMI) antinucléaires (ACAN))
- 40 % des cas où l'Ag HBS n'est pas décelé :
 - . 10 % du nombre total des cas avec présence d'anticorps anti-muscles lisses de manière transitoire
 - . 30 % des HCA sans auto-anticorps.

Il semble donc que nous pouvons avec SHERLOCK (135) conclure qu'il ne semble pas exister de différence immunologique entre les HCP positives ou négatives pour l'Ag Au.

Nous avons comparé la fréquence des auto-anticorps de notre étude avec celle de la littérature.

		Ag Au	AML	ACAN	AMI
DIETRICHSON	(26 cas) 1975	46,2 %	12 %	8%	0
TREPO	(5 cas) 1976		40 %	0	20 %
RIBET	(44 cas) 1975	30 %	10 %	20 %	0
Etude personnelle		60 %	10 %	10 %	10%

Nous rejoignons la prévalence de l'AML au cours de l'évolution des HCP.

Notre étude des HCA ne permet pas d'individualiser de manière très nette les HCA que l'on pourrait appeler "virales" et les HCA "auto-immunes", une troisième catégorie étant constituée par les HCA d'autres étiologies (135).

- 31 % des HCA sont Ag Au positif sans auto-Ac
- 27 % comportent des auto-Ac sans Ag Au
- 15 % possèdent à la fois Ag Au et auto-Ac. Il s'agit uniquement d'HCA de type B.

Les pourcentages que nous avons trouvés, en effet, sont beaucoup plus faibles que ceux par exemple cités par SUMMERSKILL (130) :

- 56 % des cas Ag Au positif sans auto-Ac
- 76 % avec auto Ac sans Ag Au
- 6% sans Ag Au ni auto Ac
- 6 % avec Ag Au et auto Ac

Quant au type des auto-anticorps :

- dans les formes Ag Au négatif, ce sont :
 - . des ACAN dans 23 % des cas
 - . des AML dans 11,5 % des cas
 - . des AMI dans 4 % des cas
- dans les formes Ag Au positif, ce sont :
 - . des AML observées seulement lors des poussées évolutives de la maladie dans 11,5 % des cas,
 - . des ACAN dans 4 % des cas.

Nous vérifions en cela les données de la littérature, l'AML n'apparaissant dans cette forme que lors des poussées de l'HCA (57). Nous ne retrouvons pas d'AMI dans cette forme d'HCA et peu d'ACAN rejoignant la plupart des auteurs (162.26.53).

Nous n'avons pas tenu compte dans nos observations des titres des auto-anticorps contrairement à certaines publications (162.53).

Nous pouvons comparer dans le tableau suivant les pourcentages d'auto-Ac de notre étude avec ceux de quelques auteurs :

		AML	ACAN	AMI
SUMMER SKILL (42) 1973	1973	57 %	39 %	18 %
DIETRICHSON (47) 85 cas 1975	1975	40,5 %	57,5 %	1,4 %
SHERLOCK (135) 1974	1974	65 %	30 à 50 %	28 %
DOMIACH (56) 1966	1966	67 %	77 %	25 %
TREPO 1976 (134) 28 cas	1976	60,7 %	42,8 %	14,3 %
FODOR 1972 (59) 56 cas	1972	62 %	47 %	-
MISTILIS (102) 43 cas	1973	67 %	56 %	28 %
Etude personnelle		11,5 %	23 %	4 %

Nous retrouvons le faible pourcentage d'AMI, mais la fréquence des autres auto-anticorps est faible par rapport aux données de la littérature : ceci est peut-être lié à l'amélioration actuelle des techniques de laboratoire.

b) Ag Au :

La fréquence des sous-types de l'Ag HBS dans les hépatites chroniques est de :

- . 33 % pour le sous-type ad
- . 11 % pour le sous-type ay

Nous retrouvons la plus grande incidence de sous-type ad dans l'hépatite chronique signalée par la littérature (128), mais avec des pourcentages moindres (65 % des cas dans cette même publication).

L'incidence de l'Ac anti HBS est faible tant dans les HCP (10 %) que dans les HCA (18,5 %). Un travail italien (21) en avait relevé dans 49 % des HCP et 67,5 % des HCA.

Parmi les malades atteints d'HCA cliniquement évidente, l'antigène e a été retrouvé par TREPO dans 40 % des cas (étude de 15 cas) alors que l'anti-corps anti-e est généralement absent : ces mêmes constatations sont signalées par d'autres auteurs : BONINO et COLL. (21) sur 21 HCA trouvent 47,5 % d'Ag e et aucun Ac anti-e et dans 9 HCP 11 % d'Ag e et d'Ac anti-e.

Ces pourcentages concordent avec nos propres résultats pour l'Ag e ; nous avons par contre retrouvé l'anti-e dans 16,5 % des HCP et 27 % des HCA. Ceci est en désaccord avec SUMMER SKILL (464) pour lequel l'anti-e est un index de non infectivité et de maladie non évolutive.

4. Aspects anatomiques

a) anatomo-pathologiques :

α. problèmes techniques : nous avons remarqué que certaines discordances apparaissent à la 2ème lecture des coupes : ces discordances concernent essentiellement des observations anciennes et sont peut-être la conséquence de l'amélioration technique.

L'importance des problèmes techniques apparaît donc capitale et peut se situer à plusieurs niveaux.

* qualité du matériel :

. certaines biopsies sont quantitativement insuffisantes. Il apparaît actuellement qu'elles auraient dû être renouvelées rapidement.

. on peut poser d'autre part le problème de la représentativité de la biopsie par rapport à l'ensemble des lésions hépatiques. Nous avons en effet constaté dans plusieurs cas un aspect bigarré des lésions rendant difficile l'interprétation de la biopsie :

- une HCP dont la biopsie montrait des zones avec lésions typiques d'HCP coexistant avec des zones de sclérose mutilante,

- deux HCA :

dans l'une, certains espaces portes sont normaux alors que d'autres sont infiltrés de lympho-plasmocytes, polynucléaires et de néo-canalicules biliaires ;

dans l'autre, des espaces portes sont sensiblement normaux sans tendance cirrhogène, d'autres sont épaissis fibreux et se prolongent par des septa fibreux reliant plusieurs espaces portes entre eux, isolant ainsi de véritables nodules.

- deux HCA_B :

dans l'une, des zones de remaniement nodulaire voisinant avec des zones où la structure lobulaire est conservée,

dans l'autre, la coloration de la réticuline montre des remaniements importants des travées, mais qui ne sont pas diffus, certains lobules conservant une architecture enocore sub-normale.

De même un bloc identique recoupé 3 ans après en un endroit différent montre des lésions différentes.

De nombreux auteurs soulignent cette difficulté de lecture des biopsies liée à une répartition non uniforme des lésions au sein du parenchyme hépatique (64-138-38-86-102) non seulement à l'intérieur d'un même lobule, mais aussi d'un lobule à l'autre.

BOYER (23) a constaté que des signes évidents de nécrose parcellaire périportale sans nécrose en ponts ou cirrhose peuvent coexister avec des zones de nécrose en ponts ou de cirrhose dans d'autres parties du foie.

MISTILIS (402) note également qu'il n'est pas inhabituel de rencontrer côte à côte un lobule intact et un lobule sévèrement atteint. Le degré d'infiltration inflammatoire est variable d'un espace porte à l'autre (44).

Ceci souligne l'importance de la taille de la biopsie qui doit être suffisante. Il semble d'autre part nécessaire d'intégrer les données anatomo-pathologiques dans le contexte clinique, biologique, sérologique et immunologique.

* qualité des techniques d'étude de la biopsie :

La biopsie doit être étudiée systématiquement à l'aide de plusieurs colorations spéciales, mettant en évidence les lésions mésenchymateuses et les surcharges.

L'intérêt de ces colorations paraît primordial, car les discordances observées dans les résultats concernant nos observations, apparaissent toujours après examen de ces colorations spéciales ; celles-ci ont, en effet, été pratiquées lors de la deuxième lecture des coupes qui a permis de poser alors un diagnostic différent de celui proposé lors de l'hospitalisation des malades.

Mais nous n'avons pu appliquer systématiquement les colorations à l'orcéine ou par le Gomori pour distinguer sur les biopsies les malades Ag HBS positif et HBS négatif : notre matériel était, en effet, trop fréquemment épuisé et nous n'avons pu le réaliser de même que l'immunofluorescence spécifique que dans un nombre trop faible de cas pour que les résultats en soient exploitables.

β. problèmes d'interprétation :

* le moment de la biopsie est important. En effet, les lésions de nécrose hépatocytaire sont retrouvées constamment sur les PBF itératives : ces biopsies sont pratiquées lors de poussées évolutives de la maladie marquées par une cytolysé importante, des signes inflammatoires...

Les PBF que nous possédons ne reflètent donc que partiellement le profil évolutif général de la maladie.

* la stéatose a longtemps été considérée comme la signature d'une cirrhose d'origine nutritionnelle. Or, nous avons souligné l'importance de la stéatose (33 % des cas) sur la 1ère PBF, sans qu'il y ait de notion de facteur nutritionnel.

γ. Problèmes des formes frontières :

Malgré l'emploi des techniques spéciales de façon systématique, certains malades nous ont paru difficiles à classer en raison du caractère

imprécis des lésions qui oriente vers une classification plus ou moins subjective suivant les lecteurs.

Nous pensons pouvoir classer quelques observations dans cette catégorie des formes frontières :

- 2 cas intermédiaires entre HCP et HCA_A
- 2 cas intermédiaires entre HCA_A et HCA_B
- 3 cas intermédiaires entre HCA_B et cirrhose.

Ce problème est évoqué dans la littérature :

- Tout d'abord, distinguer une portite d'une minime infiltration périportale peut être très difficile sinon impossible (44); il n'y a donc pas de séparation nette entre une HCP prononcée et une HCA modérée.

De plus certains malades qui ont été étiquetés HCP sur une première PBF, se transforment en HCA ou en cirrhose sur des biopsies ultérieures (10 % des HCP pour DESMET (39)).

Il semble d'agir rarement d'une évolution vraie d'une HCP vers une HCA, mais plutôt d'une erreur d'échantillonnage lors de la première PBF (143-1). Nous avons rencontré ce même problème pour l'une de nos HCP.

- D'autre part, il est possible d'observer lors de l'évolution d'une HCA, un tableau histologique d'HCP : ces images peuvent correspondre cliniquement à des phases inactives de la maladie, spontanément ou après traitement.

Certains auteurs (1-135) notent, en effet, qu'une HCA où la nécrose et l'inflammation ont disparu sous anti-inflammatoires, peut temporairement prendre l'aspect histologique d'une HCP. Mais l'existence de phénomènes inflammatoires antérieurs plus étendus est suggéré par l'aspect du pourtour des espaces portes avec des septa fibreux plus ou moins étendus et un nombre croissant de structures ductulaires témoins d'une involution (44). Certains auteurs ont appelé cette forme "hépatite chronique septale" (63).

Ce sont ces formes histologiques qui ont conduit à déterminer des critères de classification autres qu'anatomo-pathologiques : cliniques, biologiques, immunologiques.

δ. Problèmes évolutifs :

Le profil évolutif général qui se dégage de l'étude des biopsies itératives ne fait que confirmer le passage de l'HCA_A vers une HCA_B, puis vers la cirrhose avec régression des signes d'activité et de prépondérance des signes de fibrose avec remaniements nodulaires caractéristiques.

L'un de nos malades dont nous avons rapporté l'observation clinique détaillée nous permet de suivre de bout en bout l'évolution péjorative d'une hépatite virale à virus HB traitée d'emblée par des corticoïdes ; il s'est constitué progressivement une HCA de type B, puis une cirrhose et enfin le malade est décédé par greffe d'un carcinome hépato-cellulaire 7 ans après l'épisode initial.

E. Problèmes diagnostiques :

Ces problèmes n'ont pas été posés dans les observations que nous avons étudiées. Le diagnostic différentiel se pose en pratique avec :

- l'hépatite aiguë
- la cirrhose biliaire primitive
- l'hépatite alcoolique
- d'autres maladies plus rares

* hépatite aiguë :

Elle peut poser des problèmes dans deux circonstances :

- tout d'abord, il peut être difficile de différencier les lésions résiduelles d'une hépatite aiguë, d'une image d'hépatite chronique persistante (45-44). Le même problème se pose pour la différenciation de l'HCP et de l'hépatite réactionnelle non spécifique.

Le diagnostic sera étayé par l'observation du contexte clinique et la pratique de biopsies itératives (144).

- d'autre part, dans certains cas d'hépatite aiguë, la PBF montre des lésions caractéristiques d'une HC agressive coexistant avec des images parenchymateuses d'hépatite aiguë. Ceci se rencontre surtout en cas d'hépatite aiguë prolongée et une PBF de contrôle permettra d'éliminer une transition possible vers une HC (42).

* la cirrhose biliaire primitive :

Un problème diagnostique peut se poser entre une CBP au stade cholangitique et une HCA de même forme lorsque aux anomalies caractéristiques de canaux biliaires sont associées des images d'HC agressive (9-113-135). Ce tableau qui se rencontre dans 13 % des HCA sévères s'accompagne de signes marqués de cholestase.

La distinction entre HCA et CBP étant parfois sérologiquement et histologiquement impossible, c'est l'évolution sous corticothérapie qui est pour certains auteurs (65) le seul argument discriminatif.

* l'hépatite alcoolique :

Les lésions hépatiques chroniques pré-cirrhotiques se distinguent de celles de l'hépatite chronique par une fibrose périportale parci-cellulaire à un stade ultérieur, la sclérose hyaline centro-lobulaire, la stéatose et la présence de corps de Mallory intra-cellulaires surtout dans la zone centro-lobulaire sont caractéristiques des lésions alcooliques. Lors des phases aiguës se produisent une cholestase et des infiltrations à polynucléaires neutrophiles autour des hépatocytes en dégénérescence hyaline (41) : tous ces caractères se distinguent de l'HC.

* d'autres maladies plus rares :

Quant aux leucémies lymphoïdes, aux lymphomes malins tels maladie de HODGKIN ou de WALDENSTROM, l'infiltration monocyttaire considérable des espaces portes ne laisse pas de doute (41).

b) Scintigraphie hépato-splénique :

Elle n'a apporté de renseignements au cours des HCP que sur le volume hépatique confirmant une hépatomégalie.

Elle permet, au cours des HCA d'apporter des renseignements complémentaires lorsque la laparoscopie est contre-indiquée ou impossible (72) : l'imprégnation splénique (62,5 % dans notre série) et celle de la colonne vertébrale (25 % des cas) permettent d'affirmer la cirrhose.

c) Laparoscopie :

Elle ne représente pas par elle-même la méthode de choix pour le diagnostic de l'hépatite chronique mais elle aide à la reconnaître (98).

En cas d'HC non cirrhotique, le foie est habituellement clair, parfois bigarré, de consistance anormalement ferme (18,75 % des cas dans notre série) de surface granuleuse, vallonée, irrégulière (62,5 % des cas dans notre série). Il est plus ou moins augmenté de volume (79-17-132).

Elle permet de reconnaître la cirrhose par l'aspect plus souvent macronodulaire (37,5 % des cas dans notre étude) que micronodulaire de la surface. Nous n'avons pas constaté de signes d'hypertension portale associée, ni de signes d'atrophie hépatique. Le foie était d'aspect normal dans 12,5 % des HC.

5. Aspects évolutifs

a- H C P -

Sur une durée moyenne d'évolution de 24 mois, 90 % des malades restent stabilisés : on ne peut parler de guérison malgré la disparition

des signes cliniques et biologiques car il n'y a pas eu de contrôle histologique.

Les critères de la littérature ne semblent pas aussi rigoureux quand il s'agit de parler de guérison : une étude allemande () mentionne 56,3 % de guérisons au sein desquelles 62 % des malades gardent quelques lésions histologiques modérées.

Une HCP (10 % des cas) a évolué vers une cirrhose inflammatoire, 5 ans après que le diagnostic d'HCP ait été fait sur la PBF : ceci fait se poser le problème :

- soit de l'évolution possible d'une HCP vers une HCA, ce qui est considéré comme exceptionnel dans la littérature (15-160-137-81) Certains auteurs ont cependant constaté une évolution vers une HCA ou une cirrhose dans 11,5 % des cas (WILDHIRT (137) sur 102 HCP et DIETRICHSON (4) sur 26 HCP).

- soit d'une erreur d'échantillonnage de la biopsie en raison de l'hétérogénéité des lésions hépatiques (23), le malade ayant déjà au stade initial des signes histologiques d'agressivité dans d'autres régions du foie.

b- H C A -

Les HCA ont été observées pendant une période de 46 mois :

- 59,5 % paraissent stabilisées
- 37 % ont évolué vers une cirrhose
- 3,5 % sont décédés par cancer primitif du foie.

Ces pourcentages semblent beaucoup moins péjoratifs que ceux de la littérature : MISTILIS (102) rapporte 35 % de décès dans les 5 ans en étudiant 86 HCA.

50 % des HCA observées par DIETRICHSON (48) évoluent vers une cirrhose en moins de 2 ans. Cette transformation progressive et rapide en cirrhose avec décès par défaillance hépatique est également rapportée par d'autres auteurs (121).

18 % des malades dans cette même étude de 85 HCA au Danemark (48) sont améliorés au point de vue clinique, biologique et histologique. Ceci est retrouvé dans d'autres publications soit sous forme de rémission spontanée (20 % des cas pour SUMMERSKILL (143), soit induit par le traitement immunosuppresseur (5).

Enfin, pour BENHAMOU (17) 20 à 30 % des HCA à virus HB se compliquent de carcinome hépato-cellulaire.

6. Aspects thérapeutiques

a- H C P -

6 HCP (60 %) n'ont pas été traitées : 50 % sont considérées comme stabilisées et 10 % ont évolué vers une cirrhose.

Il est actuellement admis que de traiter les HCP ne change pas le profil évolutif de la maladie. 20 % de nos malades ont été traités par la Prednisone seule et 20 % par la Prednisone associée aux immuno-suppresseurs : tous ces malades sont restés stabilisés. Il a été démontré depuis que la corticothérapie était inefficace (15) ainsi que les immuno-suppresseurs (135).

Nous avons constaté qu'il y avait deux fois plus de malades stabilisés dans les HCP à virus HB que dans les autres. Les modes évolutifs des HC selon la positivité ou la négativité de l'Ag HBS a été beaucoup plus étudiée dans la littérature, pour les HCA que les HCP.

b - H C A -

Dans notre étude,

- 55,5 % des malades traités paraissent stabilisés alors qu'il n'a été constaté que 33 % d'évolution cirrhogène sous traitement.

Sous Prednisone seule, 11 % des malades sont stabilisés alors que 3,5 % de l'ensemble des HCA évoluent vers une cirrhose.

L'Aziathroprine ou le chloraminophène seuls donnent le même pourcentage de stabilisation et de cirrhose (7,5 % des HCA).

La Prednisone, quand elle est associée à l'Azathroprine, entraîne 30 % de stabilisation et 19 % de cirrhose ; quand elle est associée au chloraminophène, 7,5 % de stabilisation et 3,5 % de cirrhose.

Il ressort donc de notre étude que :

- l'Azathioprine ou le chloraminophène seuls ne semblent pas efficaces. Le chloraminophène n'est d'ailleurs plus utilisé car bien que moins hépato-toxique (66), il est moins actif que l'Azathioprine, particulièrement en association avec la Prednisone ce que nous vérifions dans nos résultats.

- Les pourcentages les plus élevés de stabilisation sont obtenus avec la Prednisone seule ou associée à l'Azathioprine : ces constatations sont en accord avec les résultats des essais contrôlés de la littérature (31-102-138)

Ces pourcentages, par contre, sont plus faibles (55,5 %) que ceux cités par SUMMERSKILL qui a observé 80 % de rémissions durables après 2 ans de traitement.

L'HC négative pour l'Ag HBS a été considérée par certains auteurs (135) comme ayant un mauvais pronostic avec une importante mortalité précoce. D'autres sur une série de 18 HC avec Ag HBS et de 112 HC sans Ag HBS ont remarqué que ces dernières répondaient mieux au traitement : les rémissions cliniques, biologiques et histologiques y sont plus fréquentes (130).

Ces données correspondent mieux à nos propres résultats. Les HC négatives pour l'Ag HBS paraissent plus souvent stabilisées (34,5 % au lieu de 23 %) ; le pourcentage de cirrhose est identique dans les deux cas et aucun malade n'est décédé dans les HC sans Ag Au. Leur pronostic traité semble donc meilleur.

Enfin, certaines HCA ont été traitées par le D.catéchine, médicament appartenant à la classe des falvonoïdes et qui agit sur le métabolisme de l'hépatocyte (130) : le nombre de stabilisations et le nombre de cirrhoses est identique.

7. Problème de la cirrhose

Certains malades représentant un groupe numériquement important (10 cas) sont vus au stade de l'HCA avec cirrhose.

Ce problème qui se pose fréquemment dans la pratique médicale courante pose trois ordres de questions :

a- quelle est l'étiologie de ces cirrhoses ?

- . une étiologie B peut être affirmée dans 40 % des cas par la présence de l'Ag HBS dans le sérum (37 % pour RIBET (124)).

- . nous n'avons pas retrouvé d'étiologie médicamenteuse ni de maladie de WILSON

- . des auto-anticorps de type ACAN ont été rencontrés sans Ag HBS dans 20 % des cas et de type AML dans 10 % des cas. Si l'on en croit la littérature, elles sont définies comme cirrhoses cryptogènes, donc signifiant à priori une étiopathogénie auto-immune.

Les pourcentages d'auto-anticorps dans ces HCA cirrhogènes sont plus élevés pour RIBET (AML : 33 % - AMI : 4 % - ACAN : 43 %).

b - faut-il les traiter ?

Trop peu de nos malades ont subi un traitement pour pouvoir juger de son efficacité : deux malades (20 %) par l'association Prednisone-Chloraminophène et deux autres par l'association Prednisone-Azathioprine. SUMMERSKILL (32) pense que la présence d'une cirrhose avec ascite et défaillance hépato-cellulaire justifie un traitement même si le résultat en est incertain : il constate en effet 50 % d'échec dans les cirrhoses (142).

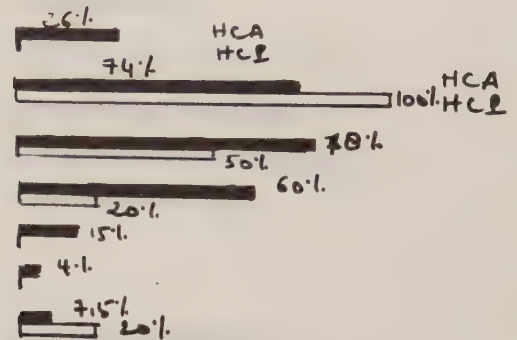
c - quel en est le pronostic ?

50 % de nos HCA avec cirrhose sont décédées. Il semble donc que le pronostic à ce stade de la maladie soit sombre comme celui de toute cirrhose. MAC KAY (90) pense que le pronostic de ces cirrhoses avec signes histologiques d'HCA est indéterminable. Il dépend autant des caractères propres de la maladie que des perturbations hépatiques secondaires à la cirrhose.

CRITERES DIFFERENTIELS HCP / HCA

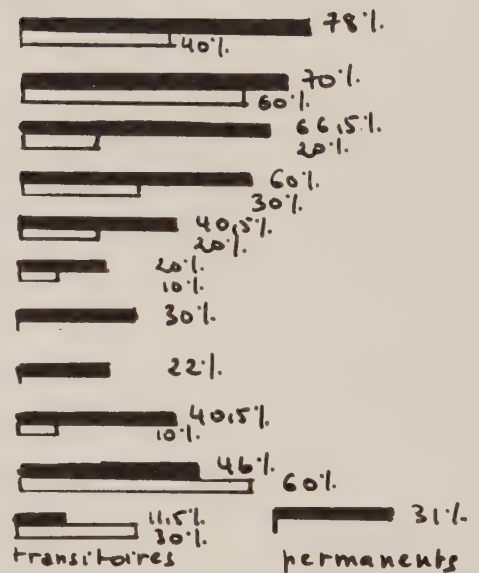
Signes cliniques

- insidieux
- hépatite probable
- asthénie
- ictère
- splénomégalie
- angiomes stellaires
- migraines



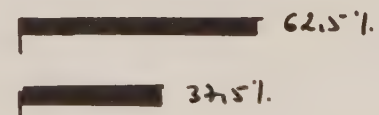
Signes biologiques

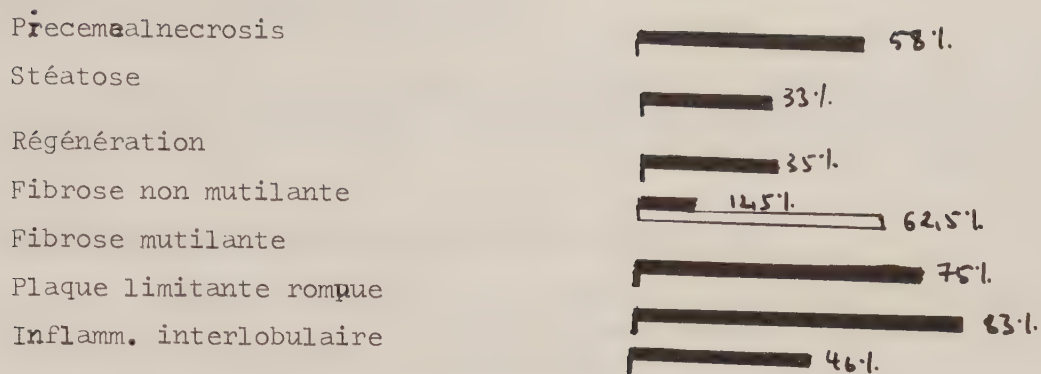
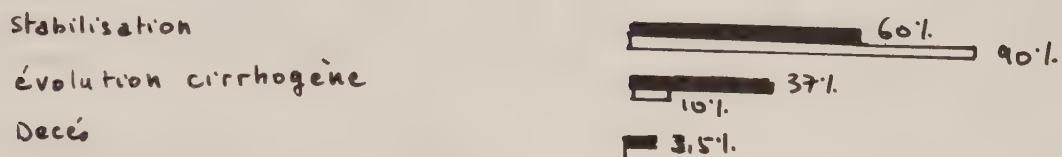
- SGOT 50 mUi
- SGPT 50 mUi
- Phosphatases 40 mUi
- VS 20 %
- Gammaglob. 20 g/l
- Plaq. 100 000
- Alb. 30 g/l
- Prothromb. 50 %
- Bil. conj. 10 mg/l
- Ag Au
- Auto-Ac isolés



Ex. para-cliniques

- Scintigraphie : rate imprégnée
- Laparoscopie : macronodules



Anat. Path.Evolution

B. Recherche des facteurs du pronostic

Nous voudrions définir les critères différentiels entre les malades qui vont évoluer vers la cirrhose (classiquement les HCA) et ceux qui n'évoluent pas vers une cirrhose (classiquement les HCP).

1. Critères différentiels HCP/HCA dans notre étude

Tous ces critères ont été étudiés lors de l'analyse des observations et il semble plus intéressant de les résumer dans un tableau ne retenant que les critères différentiels valables.

Une telle distinction revêt une importance pratique primordiale : quel malade faudra-t-il traiter ? En effet, l'une de nos malades étiquetée HCP sur la première biopsie, n'avait pas été traitée et a été réhospitalisée récemment au stade d'HCA avec cirrhose.

2. Comparaison avec la littérature

a) recherche de facteurs du pronostic clinique :

un début insidieux, l'asthénie, les poussées ictériques semblent être des traits propres à l'HCA. MISTILIS (102) pour sa part, note que certains facteurs sont de plus mauvais pronostic : un début comparable à une hépatite aiguë, l'existence d'une colite ulcéreuse associée, des épisodes de coma hépatique et la présence d'un ictère en cours d'évolution. Ce dernier facteur a également été rapporté par d'autres auteurs (126).

De même que dans nos observations, l'âge et le sexe et les signes d'atteinte extra-hépatique n'influencent pas le pronostic (102).

b) recherche de facteurs biologiques de pronostic :

L'augmentation des SGOT à plus de deux fois le taux normal paraît être un facteur de plus mauvais pronostic dans notre série. Pour SUMMERSKILL (61), sont un indice de sévérité un chiffre de transaminases 10 fois la normale ou un chiffre des transaminases 5 fois la normale associé à un taux de gammaglobulines de deux fois la normale. 50 % de ces HCA qui ne s'améliorent pas au bout de 10 semaines ou plus, mourraient dans les 3 ans, dont 1/3 dans les 6 mois s'ils n'étaient pas traités.

L'élévation des phosphatases alcalines que nous notons comme facteur discriminatif HCP/HCA, est rapportée comme facteur de mauvais pronostic par MISTILIS (102) et par une étude française de 100 cas d'HC (146). Ces mêmes auteurs et d'autres (110) soulignent également l'importance de l'hypoalbuminémie, et de la chute du taux de prothrombine, ce que nous vérifions dans nos résultats.

L'hyperbilirubinémie conjuguée est en relation avec les poussées ictériques.

De même que pour de nombreux auteurs (110-124-15-137) un taux de gammaglobulines bien supérieur à 20 g/l et une VS supérieure à 20 mm paraissent posséder une grande valeur discriminative entre HCP (où l'élévation des gammaglobulines est modérée et la VS plus souvent normale) et HCA.

c) Histo-pronostic :

Les critères différentiels HCP/HCA que nous avons observés rejoignent ceux de la littérature puisqu'ils ont servi de base à la classification de nos hépatites chroniques.

Certains auteurs ont cherché des signes plus fins du pronostic.

- Tant des HCP : elles évolueraient plus volontiers vers l'HCA lorsque seraient présents des follicules lymphoïdes ou des altérations des ductules biliaires (115),

- que des HCA : ce sont les signes histologiques d'agressivité présents sur la biopsie initiale et la nécrose en ponts qui ont une valeur péjorative.

ALPERT (4) note sur une série de 75 HC, 13,5 % de décès dans les 6 ans et 44 % de maladie évolutive lorsqu'existent précocement une precemealnecrosis, une fibrose extensive, des hépatocytes ballonnés ou une inflammation lympho-plasmocytaire.

Une nécrose en ponts rencontrée au stade de début indique une évolution soit vers la cirrhose (37 % des cas), soit vers la mort (19 % des cas) (24). Cette nécrose en ponts, en disséquant le lobule, favorise le développement de la cirrhose (1).

Les HCA dans lesquelles sont rencontrées à la fois precemeal necrosis, nécrose en ponts et des signes de régénération correspondent aux formes les plus sévères décrites par DE GROOTE et Coll. (36). De même, les lésions des ductules biliaires sont associées à une évolution plus rapide vers la cirrhose.

Ces mêmes constatations ont été faites par une équipe danoise (48) : des anomalies de l'épithélium des ductules biliaires sont associées à une inflammation portale marquée dans le groupe des HC qui vont évoluer vers la cirrhose.

d) Recherche des facteurs immunologiques de pronostic :

La distinction des HCA en deux groupes suivant la positivité ou la négativité de l'Ag HBS et des auto-anticorps permet de les distinguer également au point de vue pronostic (29). Les HCA traités sans Ag Au mais avec ACAN et/ou AML évoluent dans 42 % des cas vers la cirrhose. Ce n'est que dans 8 % des cas que l'on constate cette évolution dans le groupe avec Ag Au sans auto-anticorps. Cependant, si le pronostic de formes négatives pour l'Ag HBS paraît moins bon, ce sont celles-ci qui répondent le mieux au traitement (130).

De nombreux travaux se sont attachés récemment à l'étude de l'Ag e : il ne permet pas de différencier les HCP des HCA, cependant certains auteurs ont remarqué que :

- les HCP avec l'Ag e sont plus graves et évoluent volontiers vers une HCA (109).

Cette persistance de l'Ag e serait associée à une altération de la réponse immunitaire au virus B. Il convient donc de suivre particulièrement leur évolution et de savoir les traiter par des corticoïdes au premier signe d'HC agressive.

- les HCA avec Ag e sont d'évolution plus péjorative et nécessitent une importante thérapeutique. Une étude de 20 HCA (164) montre que la présence de l'Ag e s'associe à la persistance de l'Ag HBS, à une mauvaise formation d'Ac anti HBS, à une mauvaise formation d'Ac anti HBS, à une mauvaise formation d'Ac anti HBS et à l'absence de réponse à la corticothérapie. De même la présence de l'Ag e est associée à celle de l'Ag HBC dans le noyau des hépatocytes par immunofluorescence : l'Ag HBC semble pour certains auteurs (4) être un indicateur pronostique valable de passage vers la chronicité. Pour d'autres, la valeur pronostique de l'Ag e n'est pas utilisable sur le plan individuel. (54)

C. Etiopathogénie de l'HCA

Nos propres observations relativement peu nombreuses n'ont peut-être pas été toujours assez documentées pour prétendre contribuer significativement à l'étude de la pathogénie de la maladie, mais de nombreux travaux s'y sont intéressés.

1. HCA à virus HB

L'évolution vers l'hépatite chronique d'une antigénémie HBS peut se concevoir de la façon suivante : (152)
la réaction immunologique responsable de l'hépatite aiguë et aboutissant à l'éradication du virus HB du foie ; peut parfois ne pas rester insuffisante. L'infection persiste et l'agression immunologique des cellules infectieuses continue. Elle est responsable d'une inflammation chronique soit négligeable comme dans l'HCP, soit intense comme dans l'HCA.

L'HC équivaut à un rejet chronique par un mécanisme essentiellement cellulaire des hépatocytes infectés (153). Les cellules Ag HBS positives étant sans cesse détruites, l'Ag HBS est présent à un taux faible tant au niveau du tissu hépatique qu'au niveau du sérum. Par contre, on retrouve l'Ag HBC au niveau des noyaux et l'Ag e ainsi que des particules de Dane

dans le sérum. L'Ac anti HBC est présent à un titre élevé dans le sérum alors que l'Ac anti-e n'est en général pas retrouvé.

Ce mécanisme d'immunité cellulaire explique sur le plan thérapeutique :

- la plus grande fréquence d'évolution d'une hépatite aiguë vers une hépatite chronique en cas de traitement corticoïde.

- l'efficacité de l'association corticoïdes immunosuppresseurs dans le traitement de l'hépatite chronique : l'abolition de la réponse immune cellulaire supprime le rejet des hépatocytes infectés.

Contrairement à l'atteinte hépatique qui répond à un mécanisme d'immunité cellulaire, les manifestations extra-hépatiques associées à l'infection HB (polyarthrite, vascularité, périartérite noueuse ou néphrite) semblent dépendre d'un mécanisme d'immunité humorale par l'intermédiaire d'immuns complexes antigène-anticorps HBS - anti HBS circulants (150).

2. HCA médicamenteuse

L'atteinte hépatique secondaire à une prise médicamenteuse prolongée semble répondre à plusieurs mécanismes pathogéniques (102).

Dans le cas de l'alpha-méthyl-dopa, il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité.

Les laxatifs contenant de l'oxyphénisatine semblent agir par l'intermédiaire d'une réaction toxique dépendant de la dose. Ces médicaments contiennent 2 comprimés (DIOCYTYL SODIUM SULPHOSUCCINATE et OXYPHENISATINE) toxiques in vitro sur des cultures d'hépatocytes : leur toxicité est fonction de la dose de produit et ils se potentialisent mutuellement.

3. HCA auto-immune (ou d'étiologie inconnue)

L'HCA sans antigène HBS mais avec présence d'auto-anticorps (AML, AMI, ACAN d'aspect homogène ou réticulé) est probablement d'origine auto-immune. Différents arguments tendent à le prouver (134-102).

Le terrain féminin qui semble être préférentiellement celui des maladies auto-immunes

- l'hypergammaglobulinémie
- l'infiltration plasmocytaire à la PBF
- certaines associations pathologiques : thyroïdite de Hashimoto, recto-colite hémorragique, syndrome de SJOÖGREN
- l'efficacité du traitement immunosuppresseur
- la présence d'auto-anticorps qui persistent le long de l'évolution à des titres élevés. Les auto-anticorps recherchés habituellement sont évidemment pas dirigés contre un antigène spécifique du tissu hépatique.

- Enfin, il faut que cet antigène spécifique puisse être directement accessible par les auto-anticorps ou les cellules T sensibilisées. Il devrait donc être situé au niveau de la membrane cytoplasmique de l'hépatocyte. Il s'agirait d'après certains travaux (99) d'un antigène lipoprotéique de la membrane hépatocytaire (Liver Specific-Protéin)

Plus récemment, un tel Ag et des Ac dirigés contre lui: Auto-anticorps, anti-membrane de l'hépatocyte ont été démontrés par trois groupes : Meyer zum Buschenfelde, Eriksen et R. Williams.

Les mêmes lésions histologiques d'HCA sont retrouvées, quelle qu'en soit l'étiologie : virale, médicamenteuse, auto-immune (51). Il semble donc qu'un même mécanisme pathogénique soit en cause. Une des théories actuellement les plus aisément intelligibles, pour expliquer la destruction continue des tissus au cours de l'HCA est celle qui fait intervenir une infection virale (49). Les virus peuvent en effet induire au niveau de la membrane cytoplasmique des cellules qu'ils envahissent, des modifications antigéniques mixtes hôte-virus. Il se produit une activation des lymphocytes T contre ce néo-antigène de la membrane cytoplasmique, responsables d'une prolifération des lymphocytes B avec production d'anticorps contre le virus mais aussi contre l'hôte. Normalement les lymphocytes T répresseurs devraient inhiber ces cellules B auto-réactives.

Certains auteurs (54) expliquent l'évolution chronique auto-entretenu par une déficience des cellules T suppressives, ce schéma pouvant s'appliquer aux virus connus (Ag HBS) et inconnus.

Il pourrait d'autre part se développer une immunité croisée d'origine virale contre une lipoprotéine normalement présente sur la membrane de l'hépatocyte. (74).

de faillies concernant les réactions immunes \ Le rôle de cet auto antigène a été corrélé avec des études virologiques à l'Ag HBS (85). Il a été montré que 59 % des HCA négatives pour l'Ag HBS, présentent une immunité cellulaire à ce virus ; l'Ag HBS pourrait donc être l'agent infectieux primitif, même si il n'est plus dans le sérum. De même, 90 % des HCA non traitées sont sensibilisées à l'auto-antigène lipoprotéique (54). La lyse cellulaire serait produite soit par l'intermédiaire des cellules K, soit par les anticorps.

La pathogénie de l'HCA semble donc sur la voie d'une compréhension plus claire de son mécanisme.

D. Problèmes d'actualité

1 - L'HCP est-elle une entité en soi, ne risque-t-elle pas d'être prochainement démembrée ?

Certains auteurs (70) ont remarqué que certaines HCP à Antigène Australia, contenaient peu d'Ag HBC dans leurs hépatocytes et une grande quantité d'Ag HBS, alors que dans des HCP qui évoluaient vers l'HCA, les

pourcentages étaient inversés. L'HCP semblerait donc être hétérogène sur le plan immunologique. De même, sur le plan histologique, MARTIN à Paris, et d'autres, ont déjà démembré l'HCP en deux sous-groupes actifs et non actifs HCP_A et HCP_B.

2. Que faut-il penser des autres types d'HC décrites comme HC lobulaire ?

L'HC septale paraît plus une caractérisation morphologique sans conséquence.

Par contre, l'HC lobulaire comporte peu d'inflammation portale avec une cytolyse lobulaire différente de la précameal nécrosis.

Cette forme est importante à reconnaître car elle est très souvent HBS positive et il ne faut pas la traiter.

3. Peut-on induire par le traitement une régression de l'HCA vers l'HCP ?

On sait que des images d'HCP peuvent se voir au cours de l'évolution des HCA lors des phases inactives (102), mais la régression véritable vers une HCP stable ne semble pas fréquente si elle existe.

4. Faut-il immunodéprimer les HCA à virus B ou les immunostimuler ?

Le traitement actuel de l'HCA est bien standardisé, mais il est identique pour tous les malades, quelle que soit l'étiologie de leur HCA. Ce ci fait se poser le problème du traitement des HCA à virus HB : elles répondent moins bien au traitement par Prednisone et/ou Azathioprine que les malades sans virus HB (130).

Le problème de l'efficacité du traitement dans ces HCA à virus HB n'a jamais été posé lors des études contrôlées établies par COOK en 1971 (31), SOLOWAY en 1972 (138), et MURRAY-LYON en 1973 (102). Il semble pour SUMMERSKILL (32) que les corticoïdes puissent être efficaces à de hautes doses plus prolongées, mais avec le risque d'effets secondaires.

Un traitement rationnel consisterait plutôt à réaliser une immunostimulation qui, au pris d'une poussée de cytolyse, serait susceptible d'aboutir à la guérison. Il s'agit bien entendu d'une thérapeutique potentiellement dangereuse. Ce danger pourrait être apprécié grâce à l'étude de la proportion de cellules hépatiques restantes infectées, une modulation de la réaction en principe assurer la guérison.

devant

Deux types d'immunostimulation ont déjà été tentés :

- nonspécifique : BCG, corynebacterium, LEVAMIZOLE ;
celle dernière paraît quelque peu active.

- spécifique : facteur de transfert. Jusqu'ici celui-ci a toujours été un échec.

5. Y a-t-il d'autres espoirs thérapeutiques dans les HCA à virus HB ?

Certainement, dans un avenir plus ou moins lointain, des antiviraux soit biologiques comme l'interferon, soit chimiques, permettrons de réaliser des protocoles efficaces.

L'immunothérapie fera probablement aussi des progrès.

6. Faut-il traiter les HCA asymptomatiques ? C'est la plus difficile des questions. Il faut sûrement commencer par étudier la vitesse d'évolution de la maladie. Aucune étude n'a encore été réalisée.

7. Quel est le meilleur moyen de préciser le pronostic d'une HC ?

Il faut réaliser un bilan complet clinique, biologique, histologique, immunologique et une étude du foie en IF : elle peut être réalisée si possible sur une biopsie congelée ou à défaut sur une coupe standard déparaffinée mais l'on obtient alors moins de résultats positifs.

Cette étude en IF permet :

- la recherche des Ag du virus HB : HBS et HBC et de juger de leur abondance et surtout de leur topographie : l'HBC est rencontrée dans le noyau et l'HBS sur la membrane exclusivement dans les HCA ou HCP inflammatoires.

- la recherche de dépôt de complément et d'immunoglobulines.

Ce bilan précise de façon formelle l'étiologie (20 % des HCA à virus HB n'ont pas d'HBS circulant même par les techniques les plus sensibles).

Il apprécie également le potentiel évolutif même en dehors des cas non liés au virus HB.

8. N'existe-t-il pas entre hépatite fulminante et HCA, des cas évoluant vers la mort en moins de 6 mois ?

Si ce sont les hépatites subaiguës qui ne rentrent pas dans le cadre de cette étude.

Elles font l'objet de nombreux travaux actuels.

9. Quelle est la conduite pratique du traitement ?

Il faut, tout d'abord, faire un bilan de départ à 6 mois :

clinique, biologique, anatomique avec laparoscopie et PBF, et immunopathologique en étudiant tous les marqueurs du virus HB :

- anti HBC surtout
- HBC et spécificités (HBC 1, HBC 2, HBC 3)
- complément
- immuns complexes
- auto-anticorps

Dans les HCP non inflammatoires, sans Ag e ni Ag HBC : il faut rassurer les malades, surveiller tout d'abord après 6 mois, puis tous les ans sur le plan biologique et immunologique. Si elle ne décèle pas de signes d'activation, la surveillance histologique peut ne pas être nécessaire.

Dans les HCP inflammatoires, il faut se méfier et surveiller ces malades tous les 3 mois. Encas de doute, refaire la PBF.

Dans les HCA, il faut traiter.

- C O N C L U S I O N S -

I - Notre étude porte sur dix hépatites chroniques persistantes (HCP) et vingt sept hépatites chroniques actives (HCA) définies selon les critères histologiques de la classification internationale de DE GROOTE et Coll. en 1968. Les deux aspects ont été comparés du point de vue clinique, biologique, immunologique et évolutif.

II - Le mode de début a été considéré comme un tableau d'hépatite aiguë franche dans les 10 cas d'HCP et dans 20/27 cas d'HCA (74 %).

L'asthénie paraît être un signe d'appel quasi-constant au cours des HCA (78 %) et fréquent au cours des HCP (50 %). Elle est toujours retrouvée au cours des poussées évolutives. L'hépatomégalie est notée dans 77,5 % des cas d'HCA et dans 60 % des cas d'HCP.

III - En ce qui concerne la biologie, les transaminases sont élevées au-dessus de deux fois la valeur normale dans 75 % des HCA et 50 % des HCP. Les phosphatases alcalines sont élevées dans 66,5 % des HCA et dans 20 % des HCP. Une élévation des gamma-globulines modérée et transitoire dans 20 % des HCP était par contre notée à des taux persistants et élevés (bien supérieurs à 20 g/l) dans 40,7 % des HCA.

IV - L'étude immunologique de nos malades a donné les résultats suivants : 12/27 HCA (40 %) et 6/10 HCP (60 %) étaient Ag HBS positif. Parmi 17 cas d'HCA histologiquement très inflammatoires (HCA_B), 11 avaient de l'Ag HBS (65 %) dont 4 (23,5 %) avaient à la fois l'Ag HBS et des auto-anticorps. Ce phénomène ne fut pas retrouvé dans le seul cas d'HCA peu agressive (HCA_A) associé au virus HB, mais était présent chez deux sujets présentant une HCP. Des auto-anticorps persistant à un titre élevé sans Ag HBS ont été révélés chez 7 des 26 HCA (27 %).

Les poussées évolutives des HCA et HCP se caractérisent biologiquement par une élévation des SGPT, des gammaglobulines et des anticorps anti-muscles lisses.

L'Ag HBS était de sous-type ay dans une HCA et une HCP et ad dans 6 cas d'HCA.

L'Ag e fut détecté dans 3/6 cas d'HCP (50 %) et 6/11 cas d'HCA_B (54,5 %) et l'Ac anti-e dans 1 HCP et 3/11 HCA_B (27 %).

- C O N C L U S I O N S -

I - Notre étude porte sur dix hépatites chroniques persistantes (HCP) et vingt sept hépatites chroniques actives (HCA) définies selon les critères histologiques de la classification internationale de DE GROOTE et Coll. en 1968. Les deux aspects ont été comparés du point de vue clinique, biologique, immunologique et évolutif.

II - Le mode de début a été considéré comme un tableau d'hépatite aiguë franche dans les 10 cas d'HCP et dans 20/27 cas d'HCA (74 %).

L'asthénie paraît être un signe d'appel quasi-constant au cours des HCA (78 %) et fréquent au cours des HCP (50 %). Elle est toujours retrouvée au cours des poussées évolutives. L'hépatomégalie est notée dans 77,5 % des cas d'HCA et dans 60 % des cas d'HCP.

III - En ce qui concerne la biologie, les transaminases sont élevées au-dessus de deux fois la valeur normale dans 75 % des HCA et 50 % des HCP. Les phosphatases alcalines sont élevées dans 66,5 % des HCA et dans 20 % des HCP. Une élévation des gamma-globulines modérée et transitoire dans 20 % des HCP était par contre notée à des taux persistants et élevés (bien supérieurs à 20 g/l) dans 40,7 % des HCA.

IV - L'étude immunologique de nos malades a donné les résultats suivants : 12/27 HCA (40 %) et 6/10 HCP (60 %) étaient Ag HBS positif. Parmi 17 cas d'HCA histologiquement très inflammatoires (HCA_B), 11 avaient de l'Ag HBS (65 %) dont 4 (23,5 %) avaient à la fois l'Ag HBS et des auto-anticorps. Ce phénomène ne fut pas retrouvé dans le seul cas d'HCA peu agressive (HCA_A) associé au virus HB, mais était présent chez deux sujets présentant une HCP. Des auto-anticorps persistant à un titre élevé sans Ag HBS ont été révélés chez 7 des 26 HCA (27 %).

Les poussées évolutives des HCA et HCP se caractérisent biologiquement par une élévation des SGPT, des gammaglobulines et des anticorps anti-muscles lisses.

L'Ag HBS était de sous-type ay dans une HCA et une HCP et ad dans 6 cas d'HCA.

L'Ag e fut détecté dans 3/6 cas d'HCP (50 %) et 6/11 cas d'HCA_B (54,5 %) et l'Ac anti-e dans 1 HCP et 3/11 HCA_B (27 %).

V- Une fixation splénique à la cartographie hépatique était observée dans 5/8 HCA mais dans aucune HCP. Dans 16 HCA étudiées en laparoscopie, le foie était normal dans 2 cas, de surface vallonnée dans 10 cas et avec des macronodules dans 6 cas.

VI - Parmi les 10 HCP : 9 furent considérées comme stabilisées certains avec disparition de tous les signes cliniques et biologiques, 7 après une surveillance de 1 an, 1 après 3 ans et 1 après 7 ans.

1 cas qui avait été considéré HCP sur le plan histologique 5 ans auparavant a été revu récemment au stade de cirrhose inflammatoire, faisant donc mettre en doute le diagnostic de départ (erreur d'échantillonnage ?)

Les HCA ont été traitées par corticothérapie (3 cas), ou par immuno-suppresseurs (3 cas) ou par leur association (17 cas). 13 des malades traités sont stabilisés, 9 ont développé une cirrhose, et 1 est décédé d'un cancer primitif du foie après 7 ans d'évolution. Tous les autres malades sont en vie après une durée moyenne d'évolution de 4 ans.

Deux malades ont été traités par le D. catéchine. L'un est stabilisé et l'autre a évolué vers la cirrhose. Les malades Ag HBS négatif évoluent plus fréquemment vers la stabilisation que les Ag HBS positifs.

Aucune différence n'est observée dans le cas de l'évolution cirrhogène.

VII - Les complications dues au génie évolutif propre de la maladie sont peu nombreuses ; au cours des HCA, 3 hémorragies digestives, 3 cas d'infection intercurrente, 2 cas de syndrome oedemato-ascitique et 1 cas d'hépatome.

Quant aux complications iatrogènes, ce sont surtout des hémorragies digestives par ulcère gastro-duodénal (15 %) et un aspect cushingoïde (15 %) observés lors de l'association corticoïdes immuno-suppresseurs.

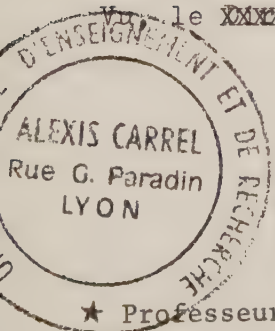
Au terme de cette étude, il apparaît que la distinction HCP/HCA selon des critères purement histologiques, si elle se vérifie dans l'ensemble quand on compare des groupes, expose à des erreurs pronostiques et thérapeutiques dans un certain nombre des cas individuels. Il faut donc nuancer cette classification et la compléter avec un maximum de données cliniques, biologiques et immunologiques.

Le Président de la Thèse

[Signature]

Doyen de la Faculté de Médecine

Vu, le ~~XXXXXXXXXXXX~~ ALEXIS CARREL



Vu et Permis d'Imprimer
LYON, le 21 JUIN 1973

Le Président de l'Université
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales.



[Signature]

TABLE DES MATIERES

	<i>pages</i>
INTRODUCTION	1
<u>CHAPITRE I - GENERALITES SUR LES HEPATITES CHRONIQUES.</u>	
A - HISTORIQUE	2
1. Découverte de la maladie	2
2 . Classification de l'hépatite chronique	3
3. Compréhension de l'étiopathogénie :	4
- auto-immune	4
- virale	4
- médicamenteuse	5
4. Le traitement	6
 B - MISE AU POINT DES CONNAISSANCES ACTUELLES	6
1. Définition	6
2. Nomenclature	7
3. Etiologie	7
- étiologie virale	7
- étiologie médicamenteuse	8
- étiologie auto-immune	9
- autres étiologies	9
4. Clinique et biologie	9
- hépatite chronique persistante	10
- hépatite chronique active	10
1. Signes cliniques :	10
. signes d'atteinte hépatique	10

. signes systémiques	11
2. Signes biologiques.	12
5. Histologie	13
a) techniques complémentaires de l'anatomo-pathologie	13
b) classification	14
. Hépatite chronique persistante	14
. Hépatite chronique active	14
. Hépatite chronique lobulaire	16
. la cirrhose	16
6. Evolution et traitement	17
a) HCP	17
b) HCA	18

CHAPITRE II - MATERIEL ET METHODES

A. CRITERES DE SELECTION DES AMALDES	22
B. CRITERES DE CLASSIFICATION DES MALADES	22
C. RELEVÉ DES OBSERVATIONS	22
1. Critères cliniques retenus	23
a) renseignements d'ordre général	23
b) signes fonctionnels et signes généraux	23
c) signes physiques	23
d) signes systémiques	23
e) traitement et complications	23

2. Critères biologiques retenus :	24
a) bilan hépatique	24
b) bilan hématologique	24
c) bilan immunologique	24

3. Les examens para-cliniques :	24
a) la scintigraphie hépatique	24
b) la laparoscopie	25

D. MATERIEL ANATOMIQUE 25

1. Technique de lecture :	25
- des lésions parenchymateuses	25
- des lésions mésenchymateuses	25
2. Technique de biopsie	25
3. Nombre des PBF par malades	27
4. Date des PBF	27
5. Techniques de coloration	27

CHAPITRE III - RESULTATS - 29

I - COMPARAISON des 10 HCP et 27 HCA 29

1. Etude clinique	29
a) comparaison suivant l'âge et le sexe	30
b) antécédents	30
c) modes de début	30
d) signes fonctionnels et signes généraux	31
e) signes physiques	31
f) signes systémiques	33

2. Etude biologique	35
3. Etude immunologique	36
A/ Ag Au auto Ac	36
a) HCP	36
b) HCA	37
B/ Antigène HB	37
a) sous-types de l'Ag HBS	37
b) Anticorps anti HBS	37
c) Antigène et anticorps anti-e	38
4. Etude anatomique	39
4. a résultats anatomo-pathologiques	39
A/ résultats de la première biopsie	39
1. HCP / HCA	39
2. HCA _A / HCA _B	40
B/ Résultats des auto-biopsies	42
1. profil évolutif général	43
2. évolution des lésions histologiques dans l'HCA	43
a- comparaison 1ère PBF / 2e PBF des HCA	43
b- évolution au cours des PBF suivantes	44
4. b. scintigraphie hépato-splénique	46
4. c. laparoscopie	47
5. Etude évolutive	47
a) mode évolutif de 10 HCP et 27 HCA	47
b) relations entre le mode évolutif des hépatites chroniques et la positivité ou la négativité de l'Antigène Australia	48
c) complications	49
Observations-type	50
A. HCP	
1. une évolution stabilisée avec normalisation clinico-biologique	50
2. une évolution stabilisée avec persistance de signes cliniques	51

B. HCA	52
1. une évolution régressive	52
2. une évolution stabilisée	53
3. une évolution subaiguë cirrhogène puis mortelle par carcinome hépatique	53
II - LES HEPATITES CHRONIQUES CIRRHOGENES ASYMPTOMATIQUES	57
A. Comparaison HCA _B CIRRHOSIS	57
B. Une observation de cirrhose	62
<u>CHAPITRE IV - DISCUSSION</u>	
A. Nos résultats : ceux de la littérature	64
1. Etude clinique	64
a) notion d'âge et de sexe	64
b) étiologie	64
c) signes cliniques	65
1. HCP	
2. HCA	
2. Etude biologique	66
A. HCP	66
B. HCA	67
3. Aspects immunologiques	68
a) Ag Au . auto Ac	
c Ag Au	70
4. Aspects anatomiques	71
a) anatomo-pathologiques	71
α. problèmes techniques	71
- qualité du matériel	
- qualité des techniques	
β) problèmes d'interprétation	72
- le moment de la biopsie	
- la stéatose	
γ) problèmes des formes frontières	72
δ) problèmes évolutifs	73
ε) problèmes diagnostiques	74

- l'hépatite aiguë	74
- la cirrhose biliaire primitive	74
- l'hépatite alcoolique	75
- autres maladies plus rares	75
b) scintigraphie	75
c) laparoscopie	75
5. Aspects évolutifs	75
a) HCP	
b) HCA	76
6. Aspects thérapeutiques	
a) HCP	77
b) HCA	77
7. Problèmes de la cirrhose	78
a) quelle est l'étiologie de ces cirrhoses	78
b) faut-il les traiter ?	79
c) quel en est le pronostic ?	79
B. Recherche des facteurs du Pe	82
1. critère tels HCP/HCA dans notre étude	82
2. Comparaison avec la littérature	82
a) recherche de facteurs du Pe clinique	
b) recherche de facteurs du Pe biologique	
d) recherche de facteurs du Pe immunologique	
c) <i>histopathologie</i>	83
C. Etiopathogénie de l'HCA	84
1. HCA à virus HB	
2. HCA médicamenteuse	85
3. HCA auto-immune	
4. Conclusion	
D. Problèmes d'actualité.	86
<u>CONCLUSIONS</u>	90

B I B L I O G R A P H Y

- 1 - Acute and chronic hepatitis revisited
Review by an international group
Lancet, 1977, 29, 914-919
- 2 - ALAGILLE D., GLICENSTEIN M., et LELONG M.
Rev. Int, Hepat, 1963, 13, 193-213
- 3 - ALMEIDA J.D., RUBENSTEIN D., STOTT E.J. *New antigen antibody system in Australian
Antigen positive hepatitis*
Lancet, 1971, 2, 1235
- 4 - ALPERT LI , and VETANCOURT R.
Chronic hepatitis:a clinicopathologic study of 75 cases
Arch Path, 1969, 88, 593-601
- 5 - AMMON HV, BAGGENSTOSS AH, SUMMERSKILL WHJ.
Characterization and incidence of remission and relapse in chronic active
liver disease (CALD) (Abstr)
Gastroenterology, 1972, 62, 173
- 6 - AMMON H.V., SUMMERSKILL WHJ, BAGGENSTOSS AH.
Initial morphologic appearances determine responses to treatment of chronic
active liver disease (CALD);a prospective study (abstr)
Gastroenterology, 1973, 65, 526
- 7 - ARONSON A.R., MONTGOMERY M.M.
Chronic liver disease with a "lapsus erythematosus- like syndrome"
Arch. Intern. Med. (Chicago), 1959, 104, 544-552
- 8 - BAGGENSTOSS A.H., SOLOWAY R.D., SUMMERSKILL WHJ, ELVEBACK L.R. and
SCHOENFIELD L.J.
Chronic activ liver disease:the range of histologic lesions, their reponse to
treatment and evolution.
Hum. Pathology, 1972, 3, 2, 183-198
- 9 - BAGGENSTOSS A.H., SUMMERSKILL WHJ? AMMON H.V.
The morphology of chronic hepatitis
In:Schaffner F, Sherlock S., Leevy C.M.
"The liver and its diseases"
Georg Thieme Publishers, Stuttgart, 1974,p199-206
- 10- BARKER M.H. , CAPPS R.B., and ALLEN F.W.
Chronic hepatitis in the mediterranean theater.A new clinical syndrome
JAMA , 1945; 129, 653-655.
- 11- BARTHOLOMEW LG, HAGEDORN AB, CAIN J.C. and BAGGENSTOSS A.H.
Hepatitis and cirrhosis in women with positive clot tests for lupus erythe-
matusus
New.Engl.J.Med, 1958, 249, 947-956
- 12- BAYER M E , BLUMBERG BS., WERNER B.
Particles associated with Australia Antigene in the sera of patients with
leukemia, Down's syndrome and hepatitis
Nature , 1968? 218, 1057.

- 13 - BEARN AG., KUNKEL HG, and STALEN R.J.
The problem of chronic liver disease in young women
Amer.J.Med, 1956, 21, 3-15
- 14 - BEAUGRAND M, CHOUSTERMAN M, CALLARD P., CAMILLERI J.P., PETITE J.P.,
FERRIER J.P.
Hépatite au maléate de pernèxiline (Pexid) évoluant vers la cirrhose malgré
l'arrêt du traitement (2 cas).
Gastroenterology Clin biol , 1977,1, 745-750
- 15 - BECKER M., SCHEUER P.J., BAPTISTA A., and SHERLOCK S.
Prognosis of chronic persistent hepatitis
Lancet, 1970, 1, 53-57
- 16 - BEL A., CHAMBON A.,
Sperimentazione di un nuovo farmaco nelle epatopatie croniche soprattutto
etiliche
Min. Diet. e Gastr, 1977, 23, 243-248
- 17- BENHAMOU J.P.
L'hépatite chronique active
In acquise med recent. Journées annuelles de Broussais La charité
1977, 19-3
- 18 - BERTRAND L., TREPO C.
Aspects immunologiques des maladies du foie in "problèmes immunologiques en
médecine interne."
Rapport au 39 ème congrès français de médecine.
Masson éd. Paris 1973, 40-96
- 19 - BETTLEY F.R.
The LE phenomenon in active chronic viral hepatitis
Lancet, 1955, 2, 724
- 20 - BLUMBERG B.S., ALTER H.J. and VISNICH H.J.
A "new" antigen in leukemia sera
JAMA, 1965, 191, 541-546
- 21 - BONINO F, PONZETTO A, VEGLIO V., BOSCO G, ZAFFINO M.C., RIZETTO M.
The immunological diagnosis of HBs Ag liver disease by combined screening for
the e system in the serum and the HB core and surface antigens in liver
biopsy samples.
La Ricerca clin Lab, 1977, 7, 365-372
- 22 - BORIES P., COURSAGET P., GOUDEAU A, DECOTT C., MAUPAS P., BENHAMOU J.P.
Antibody to hepatitis B core antigens in chronic active hepatitis
Brit.med.J., 1978, 1, 396-397
- 23 - BOYER J.L.
Chronic hepatitis. A perspective on classification and determinants of prognosis
Gastroenterology, 1976, 70, 1161-1171
- 24 - BOYER J.L. and KLATSKIN G.
Pattern of necrosis in acute viral hepatitis
New England J.Med, 1970, 283, 1063-1071
- 25 - BUFFET C., ETIENNE J.P.
Manifestations extra-hépatiques cliniques des HC et des CBP
Arch. Fr.Mal.App.Dig., 1975, 64, 539-547

- 26 - BULKLEY B., HEIZER W.D., GOLDFINGER S.E., ISSELBACHER K.J. and SHULMAN N.R.
Distinctions in chronic active hepatitis based on circulating hepatitis
associated antigen
Lancet, 1970? 2, 1323-1326
- 27 - CATTAN R., VESIN P., et BODIN H.
Cirrhoses dysprotéïnémiques d'origine inconnue chez la femme.
B.M.Soc.Med.Hôp.Paris, 1957, 73, 608-616
- 28 - CHRISTOFFERSEN P., DIETRICHSON O., FABER V., and POULSEN H.
The occurrence and significance of abnormal bile duct epithelium in chronic
aggressive hepatitis
Acta path. microbiol.Scand.Section A. 1972, 80, 294-302
- 29 - CHRISTOFFERSEN P., DIETRICHSON D., NIELSEN J.O. and ELLIN P.
Histological changes in two serologically defined groups of chronic hepatitis
Acta path microbiol.Scand.Section A. 1973,81, 5, 698-702
- 30 - CHRISTOFFERSEN P., POULSEN H., SCHEUER PJ.
Abnormal bile duct epithelium in chronic aggressive hepatitis and primary
biliary cirrhosis.
Hum. Pathol, 1972, 3, 227-235
- 31 - COOK G.C. MULLIGAN R. and SHERLOCK S.
Controlled perspective trial of corticostéroïd therapy in active chronic
hepatitis.
Quart.J.Med 1971, 90, 159-185
- 32 - CZAJA A.J., SUMMERSKILL WHJ
Chronic hepatitis:to treat or not to treat
Med.Clin of North America, 1978, 62, 1,71-85
- 33 - DANE D.S., CAMERON C.H., BRIGGS M.
Virus like particles in serum of patients with Australia Antigen associated
hepatitis
Lancet, 1970 , 1, 695-698
- 34 - DAWKINS R.L. JOSKE R.A.
Immunoglobulin deposition in liver of patients with active chronic hepatitis and
antibody against smooth muscle
Brit.Med.J.,1973, 2, 5867, 643-645
- 35 - DEGOTT C., DEGOS F.
Hepatites chroniques:problèmes anatomiques et cliniques.
Rev.Prat. 1977,27, 40, 2558-2562
- 36 - DE GROOTE J., DESMET V.J., GEDIGK P., FORB G., POPPER H., POULSEN H., SCHEUER P.J.
SCHMIDT M., THALER H., UEHLINGER E. and WEPLER W.
A classification of chronic hepatitis
Lancet, 1968, 2, 626-628
- 37 - DE GROOTE J., DESMET V.J., GEDICK P., HORB G., POPPER H., POULSEN H., SCHEUER P.J.
SCHMID M., THALER H., UEHLINGER E. et WEPLER W.
Classification de l'hepatite chronique
La Press.Med. 1968, 76, 43, 2051-2052

- 38 - DE GROOTE J., DESMET V., et VANDENBROUCKE J.
La fonction biopsie dans l'hépatite chronique:corrélations avec la clinique
et les tests fonctionnels hépatiques.
Acta Gastr.Enterol. Belg, 1961, 24, 658-667.
- 39 - DE GROOTE J., PEVERY J., VERBRUGGHE J., DESMET V., VANDENBROUCKE J.
~~Less~~ active chronic hepatitis.A follow-up study of 59 patients
5 th World Congress GASTROENTEROLOGY? Mexico city, 1974
- 40 - DEODHAR K.P., TAPPE., SCHEUER PJ.
Orcein staining of hepatitis B antigen in paraffin sections of liver biopsies
J.Clin Path, 1975, 28, 66-70
- 41 - DESMET VJ.
Hépatite chronique :anatomie pathologique
J.Med Montp.,1972,7, 1, 13-24
- 42 - DESMET VJ.
Chronic hepatitis (including primary *biliary* cirrhosis)
In Gall EA Mostofi F.K.
The Liver Williams and Wilkins Co Baltimore 1972
- 43 - DESMET VJ.
Histopathology of acute and chronic hepatitis
Acta gastro ent Belg., 1976, 39, 9-10, 299-307.
- 44 - DESMET VJ.
Histological differential diagnosis of chronic hepatitis
International symposium "Problems of chronic hepatitis" edited by Gentilini
Popper H, Teodori V.S., Karger, Basel 1976,p10-17.
- 45 - DESMET VJ.
Vues actuelles sur la classification des hépatites chroniques
Rev.Med., 1976,17, 455-463
- 46 - DIETRISON O.
Chronic persistent hepatitis
Scand J. Gastroent. 1975,10, 249-255
- 47 - DIETRICHSON O.
Chronic active hepatitis aetiological considerations based on clinical
and serological studies
Scand.J. Gastroenterol, 1975,10, 6, 617-624
- 48 - DIETRICHSON O., and CHRISTOFFERSEN P.
The prognosis of chronic aggressive hepatitis.A clinical and morphological
follow up study
Scand J. Gastroent, 1977,12, ~~288-295~~
- 49 - DONIACH D.
Hépatite chronique active:un syndrome
In symposium Vichy 1975 ed par Nantes Carquefou,p59-62
- 50 - DONIACH D, ROITT IM., WALKER JG., and SHERLOCK S.
Tissue antibodies in primary biliary cirrhosis, active chronic (lupoid)
hepatitis cryptogenic cirrhosis and other liver disease and their clinical
implications
Clin Exp Immun, 1966,1, 237-262

- 51 - DONIACH D., WALKER JG.
Immunopathology of liver disease
Progress in liver diseases 1972,4, 381-402
- 52 - DUDLEY F.J. , FOXRA , SHERLOCK S.
Relationship of hepatitis associated antigen (HAA) to acute and chronic liver injury
Lancet 1971, 2, 1-3
- 53 - DUDLEY F.J., O'SHEA M.J., AJDUKIEWICZ A. and SHERLOCK S.
Serum autoantibodies and immunoglobulines in hepatitis associated antigen (HAA) positive and negative liver disease
Gut 1973, 14, 360-364
- 54 - EDDLESTON A.L.W.F., WILLIAMS R.
Inadequate antibody response to Hb Ag or suppressor T-Cell defect in development of active chronic hepatitis
Lancet, 1974,2, 1543-1545
- 55 - ELLING P., RANLOV., BILDSOE P.
Agenetic approach to the pathogenesis of hepatic cirrhosis:a clinical and serological study
Acta med. scand. 1966, 179, 527-533
- 56 - FAY O., TANNO H, RONCORONI M., EDWARDS VM, MOSLEY JW., REDEKER A.G.
Prognostic implications of the e Antigen of hepatitis B virus
JAMA, 1977, 238, 23, 2501-2507
- 57 - FINLAYSON N.D., KROHN K, KANDERSON K.E., JOKE LAINEN P.T. and Prince A.M.
Interrelations of hepatitis B antigen and auto-antibodies in chronic idiopathic liver disease
Gastro enterology 1972,63, 646-659
- 58 - FISCHER D.A.
The lupoid hepatitis syndrom Report of a case followed by serial liver biopsies
Ann.Intern. Med 1962,57, 988-993
- 59 - FODOR I.et DEJICA D.
Antinuclear and smooth muscle antibodies in chronic hepatitis
Rev.Roum Med Inter. 1972,9, 3, 257-263
- 60 - FREUDENBERG J.BAUMAN H., ARNOLD W, BERGER J, MEYER K.H.
HLA in different formes of chronic active hepatitis.A comparaisn between adult patient and children
Digestion 1977,15,4, 260-270
- 61 - GEALL MG., SCHOENFIELD LJ., SUMMERSKILL WHJ.
Classification and treatment of chronic active liver disease
Gastro enterology, 1968, 55, 6, 724-729
- 62 - GERBER MA, HADZIYANNIS S, VISSOULIS C, SCHAFFNER F., PARONETTO F., Popper H.
Electron microscopy and immunoelectron microscopy of cytoplasmic hepatitis B antigen in hepatocytes
Am.J.Path,1974, 75, 489-502
- 63 - GERBER M.A., VERNACE S.,
Chronic septal hepatitis
Virch. Arch. Abt, Path.Anat.and Histol. 1974, 363, 303-309
- 64 - GEUBEL A.
L'hépatite chronique active aujourd'hui
Acta Gastro enterol Belg 1976 39, 318-327

- 65 - GEUBEL A.P., BAGGENSTOSS, SUMMERSKILL WHJ
Responses to treatment can differentiate chronic active liver disease with
choolangitic features from the primary biliary cirrhosis syndrome
Gastroenterology, 1976, 71, 444-449
- 66 - GIRARD M.
Le traitement des hépatites chroniques actives
CML, 1976, 27, 1, 1887-1888.
- 67 - GOLDSTEIN G.B., LAM K.C. and MISTILIS S.D.
DRUG-Induced Active Chronic Hepatitis
Digestive diseases, 1973, 18,3, 177-184
- 68- GOOD R.A.
PLasma-cell hepatitis and extreme hyper globulinemia in adolescent females
Amer.J. Dis Child, 1956, 92, 508-509
- 69 - GREENBERG H.B., POLLARD R.B., LUTWICK L.S., GREGORY P.B., ROBINSON W.S.,
HEWGAN JC.
Effect of human leukocyte interferon on hepatitis B virus infection in
patients with chronic active hepatitis
New.Engl.J.Med 1976, 295, 517-522
- 70 - GUDAT F., BIANCHI L., SONNABEND W., STALDER G.A.
Pattern of core and surface expression in liver tissue reflects state of
specific immune response in hepatitis B
Lab **Invest** 1975, 32, 1-9
- 71 - HADZIYANNIS S., GERBER MA., VISSOULIS C., POPPER H.
Cytoplasmic hepatitis B antigen in "ground glass" hepatocytes of carriers
Arch Path 1973, 96, 327-330
- 72 -HECHT Y., et NUSINOVICI V.
Hépatite chronique
Rev Prat 1974, 24, 3, 239-253
- 73 - HELLER P . , ZIMMERMAN H/F, ROZENVAIG S., SINGER K.
The LE cell phenomenon in chronic hepatic disease
New engl J.Med 1956, 254, 1160
- 74 - HOPF U.? ARNOLD W, MEYER ZUM, BUSCHENFELDE K.H., FORSTER E and BOLTE J.
STUDIES ON THE PATHOGENESIS OF CHRONIC INFLAMMATORY LIVER DISEASES I.
Membrane fixed IgG on isolated hepatocytes from patients
Clin.exp.Immunolo, 1975, 22,1
- 75 - HOPF U.Meyer ZUM, BUSCHENFELDE KM, FREUDENBERG J.
Liver specific antigens on different species II Localisation of a membra-
ne antigen at cell-surface of isolated hepatocytes
Clin exp Immunol 1974, 16, 117
- 76 - JOHNSON G.D., HOLBOROW E.J., GLYNN LE
Antibody to smooth muscle in patients with liver disease
Lancet, 1965, 2, 878-879
- 77 - JORI GP, BUONNANNO G.
Chronic hepatitis and cirrhosis of the liver in cryoglobulinaemia
Gut 1972, 13, 610-613

- 78 - JOSKE RA, and KING WE
LE cell phenomenon in active chronic viral hepatitis
Lancet 1955, 2, 477.
- 79 - JOST B., CHAPUT JC., ETIENNE JP.
Les aspects cliniques et évolutifs de l'hépatite chronique
G.M. de France 1972, 79, 20, 3467-3474.
- 80 - KLEMOLA H., PENTILLA O.
Anicteric liver damage during nitro furantoin medication
Scand.J. Gastroent, 1975, 10, 501-505.
- 81 - KRIEG D., WEIGL E, BACH H.,
Prognosis of chronic hepatitis
Acta Hepato-gastroenterol 1976, 23, 168-172 .
- 82 - KUNKEL HG., AHRENS EH., EISENMENGER RJ., BONGIOVANNI AM., and SLATER RJ.
Extreme hyper gammaglobulinemia of unknown etiology(abstract)
J.Clin. Invest. 1951, 30, 654. in young women with liver disease
- 83 - LARUSSO NF, SUMMERSKILL WHJ, MC CALL JJ.
Abnormalities of chemical tests for copper metabolism in chronic active
liver disease: differentiation from wilson's disease
Gastroenterology, 1976, 70, 653-656.
- 84 - LEBOUVIER G.L.
The heterogeneity of Australia antigen
J. Infec t. Dis 1971, 123, 671
- 85 - LEE WH., REED W.D., MITCHELL G., GALBRAITH R M, EDDLESTON A.L.W.F.
ZUCKERMAN A.J., WILLIAMS R.
Cellular and humoral immunity to hepatitis B surface antigen and active
chronic hepatitis.
Brit.Med.J. 1975, 1 , 705-710.
- 86 - LENNE Y et OUDEA P.
Les lésions hépatiques de l'hépatite chronique.
Gazette Med de France, 1972, 79, 20, 3483-3490.
- 87 - LINDBERG J., LINDHOLM A, LUNDIN P; IWARSON S.
TRIGGER FACTORS AND HLA antigens in chronic active hepatitis.
Brit.Med J. 1975, 4, 77-79.
- 88 - MACKAY IR
The problem of persisting destructive disease of the liver.
Gastroenterology, 1961, 40, 617-626.
- 89 - MACKAY I.R.
Chronic hepatitis: Effect of prolonged suppressive treatment and comparison of azathioprine with prednisone.
Quart.J.Med 1968, 37, 379-382.
- 90 - MACKAY I.
The prognosis of chronic hepatitis
Ann. Int. Med. 1972, 77, 649-651.
- 91 - MACKAY I.R., MORRIS P.J.
Association of auto-immune active chronic hepatitis with HCA 1,8
Lancet, 1973, 2, 793-795.

- 92 - MACKAY I.R., TAFT L.L. and COWLING D.C.
Lupoid hepatitis
Lancet 1956, 271, 1323-1330.
- 93 - MACKAY I.R. and WOOD I.J.
Lupoid hepatitis : a comparison of 22 cases
with other types of chronic liver disease
quart. J. Med. , 1962, 31, 485-507.
- 94 - MACKAY I.R. and WOOD I.J.
The course and treatment of lupoid hepatitis
Gastro-enterology, 1963, 45, 4-13.
- 95 - MADDREY W.C.
BOITNOTT J.K.
Isoniazid hepatitis
Ann. Inter. Med, 1973, 1, 655-656.
- 96 - MADDREY W.C.
BOITNOTT J.K.
Severe Hepatitis from methyldopa
Gastroenterology, 1975, 68, 351-360.
- 97 - MAGNIUS L.O.
ESPMARK J.A.
New specificities in Australia antigen positive sera
distinct from Le Bouvier determinants
J. immunol, 1972, 109, 834-841.
- 98 - MANENTI F, GUERRA T.,
FERRARI A., VILLA E.
Macroscopic aspects of chronic hepatitis
in chronic hepatitis, Int. symp. Montecatini,
1975, p. 38-41 (Karger , Basel 1976)
- 99 - MEYER ZUM BUSCHENFELDE
K.H., MIESCHER R.A.
Liver specific antigens - Purification and characterization
Clin.exp. immunol, 1972, 10, 99-108.
- 100 - MILHAN I. ZAVATONIC V. GERTSLEY B.J.S. and BLUMBERG B.S.
Australia antigen detected in the nuclei of liver cells of patients
with viral hepatitis by the fluorescent antibody technique
Nature, 1969, 222, 181-184.
- 101 - MISTILIS S.P.
Active chronic hepatitis
In Diseases of the liver pp 645-671
Edited by L. Schiff-Lippincott :
Philadelphia 1969
- 102 - MISTILIS S.P.
Chronic active hepatitis
In "Diseases of the liver" 4^e edition 1973, edited by Leon Schiff
MD, PhD.
p. 787-814.

- 103 - MISTILIS S.P. & BLACKBURN CRB
Active chronic hepatitis
Am J. Med, 1970, 48, 484-495.
- 104 - MOSLEY J.W.
The epidemiology of viral hepatitis an overview
Am. J. Med. Sci, 1975, 270, 253-270.
- 105 - MURRAY LYON I.A.,
STERN R.B., WILLIAMS R.
Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis
Lancet, 1973, 1, 735-737.
- 106 - PAGE A.R. and GOOD R.A.
"Plasma cell" hepatitis with special attention to steroid therapy
J. Dis. Child, 1960, 99, 288-314.
- 107 - PANUSH R.S., WILKINSON L.S., FAGIN R.R.
Chronic active hepatitis associated with splenomegaly and
Coombs' positive hemolytic anemia.
Gastro-enterology, 1973, 64, 1015-1019.
- 108 - PAR A, BARNA K,
HOLLOS I., KOVACS M.,
MISZLAI Z., PATACK FALVI A.,
JAVOR T.
Levamisole in viral hepatitis
Lancet, 1977, 1, 702.
- 109 - PASTORE G,
DENTICO P, FERA G, SCHIRALDI O.
Prognostic value of HBC Ag in chronic persistent hepatitis
Brit med. J, 1977, 2, 6101, 1521.
- 110 - PIROTTE J. RAUBER G. et RUYTERS L.
Hépatite chronique persistante et hépatite chronique agressive.
Conclusions entre l'aspect histologique, le tableau clinique et
les données biologiques et immunologiques.
Arch. Franç. Mal. App. Dig. , 1972, 61, 1-2,7-18.
- 111 - POPPER H.
Aspects immunologiques des maladies hépatiques chroniques
Triangle, 1966, 7, 6 p.
- 112 - POPPER H.
Pathology of chronic hepatitis
In chronic hepatitis, Int. symp. Montecatini, 1975,
p. 6-9 (Karger, Basel, 1976)
- 113 - POPPER H. and SCHAFFNER F.
Non suppurative destructive chronic cholangitis and chronic hepatitis .
In POPPER H, SCHAFFNER F.
Progress in liver diseases - Grune and Stratton
New York 1970, vol. 3, p. 336-354.

- 114 - POPPER H. et SCHAFFNER F.
The vocabulary of chronic hepatitis
New Engl. J. Med., 1971, 284, 1154-1156.
- 115 - POPPER H., SCHAFFNER F.
In progress in Liver Diseases (edited by H. Popper and Schaffner)
vol. V p. 531, New York 1976
- 116 - POULSEN H and CHRISTOFFERSEN P.
Abnormal bile duct epithelium in liver biopsies with histological
signs of viral hepatitis
Act. path. microbio.scand, 1969, 76, 383-390.
- 117 - POULSEN H, CHRISTOFFERSEN P.
Abnormal bile duct epithelium in chronic aggressive hepatitis
and cirrhosis. A review of morphology and clinical, biochemical
and immunologic features.
Hum. Path., 1972, 3, 217-225.
- 118 - PRINCE A.M.
An antigen detected in the blood during the incubation of serum
hepatitis
Proc. Nat. Acad. Sc. U.S.A., 1968, 60, 814-821.
- 119 - PRINCE A.M.
TREPO Ch.
Role of immune complexes involving SH antigen in pathogenesis
of chronic active hepatitis and polyarteritis nodosa.
Lancet, 1971, 1, 1309-1312.
- 120 - RAY M.B., DESMET, V.J.
Distribution patterns of hepatitis B surface antigen (HBS Ag)
in the liver biopsies of hepatitis B patients
Acta gastro enterol Belg, 1976, 39, 307-317.
- 121 - READ AE, SHERLOCK S, HARRISON C.V.
Active "juvenile" cirrhosis considered as part of a systemic disease
and the effect of corticosteroid therapy
Gut, 1963, 4, 378-393.
- 122 - REYNOLDS T.B., EDMONDSON HA, PETERS M.L.
and REDECKER A.
Lupoid hepatitis
Ann int med, 1964, 61, 4, 650-666.
- 123 - REYNOLDS T.B., PETERS R.L., YAMADA S.
Chronic Active and lupoid hepatitis caused by a laxative, oxyphenisatin
New Engl. J. Med., 1971, 285, 813-819.
- 124 - RIBET A. NADRIGNY M.,
OKSMAN F, FREXINOS J.
Le bilan immunologique au cours des hépatites prolongées et chroniques.
Intérêt pour le diagnostic et le pronostic
In symposium de Vichy 1975, p. 63-66 ed Nantes - Carquefou

- 125 - RUSSEL R.I.,
ALLAN J.G., PATRICK R.
Active chronic hepatitis after chlorpromazine ingestion
Brit. med. J. , 1973, 1, 655-656.
- 126 - RUYTERS L., RAUBER G. et PIROTTE J.
Modalités d'évolution de l'hépatite chronique agressive
Arch. Franç. Mal. App. Dig. 1972, 61, 1-2, 19-32.
- 127 - SAINT E.G., KING W.E., JOSKE R.A. and FINCKH E.S.
The course of infections hepatitis with special reference
to prognosis and the chronic stage
Austr. Ann. Med, 1953, 2, 113-127.
- 128 - SAMA S.K.
KRISHNAMURTH Y L.
GURDEEP S.
Subspectrum of Australia Antigen
Digestive Diseases, 1974, 19, 6, 533-536.
- 129 - SCHAFFNER F, GERBER M.
Hepatitis B and hepato-cellular particles,
Human Pathol, 1974, 5, 125.
- 130 - SCHALM J.M., SUMMERSKILL W.H.J. , GITNICK G.L., ELVEBACK L.R
Contrasting features and responses to treatment of severe chronic
active disease with and without hepatitis B antigen
Gut, 1976, 17, 781-786
- 131 - SCHEUER P.J.
Chronic hepatitis : a problem for the pathologist
Histopathology, 1977, 1, 5-19.
- 132 - SCHWARZMANN V.
L'hépatite chronique
In Entretiens de Bichat - Médecine - 1967, p. 327-332.
- 133 - SELMAIR H., VIDO I., WILDHIRT E.,
Zu Prognose der chronischen Hepatitis II Verlaufsduer
Deutsche med. Wshr. , 1969, 94, 2220-2222,
- 134 - SERIN , MONIER JC, VACHON A., TREPO Ch, SEPETJIAN M,
Intérêt de la recherche couplée de certains anticorps et de l'antigène
HBS dans les maladies hépatiques
Lyon Med., 1976, 235, 5, 379-391.
- 135 - SHERLOCK S.
Progress report
Chronic hepatitis
Gut, 1974, 15, 581-597.
- 136 - SHIKATA T, UZAWA T, YOSHIWARA N., AKATSUKA T, YAMAZAKI S.
Staining methods of Australia Antigen in paraffin section : detection
of cytoplasmic inclusion bodies
Jap. J. exp. Med., 1974, 44, 25-36.

- 137 - SIDI S., MICHEL H, PETERS M.L., et REDECKER A.G.
L'hépatite chronique persistante (étude anatomo-clinique de 100 malades)
Arch. Fr. Mal. App. Dig. , 1974, 63, 285-295.
- 138 - SOLOWAY R.D. BAGGENSTOSS A.H. and SCHOENFIELD L.J.
Observer error and sampling variability tested in evaluation of hepatitis and cirrhosis by liver biopsy
AM. Journal Dig. Diseases, 1971, 16, 1082-1086.
- 139 - SOLOWAY R.D., SUMMERSKILL WHJ., BAGGENSTOSS A H, GEALL MG, GITNICK G.L., ELVEBACK LR, et SCHOENFIELD L.J.
Clinical, biochemical and histological remission of severe chronic active liver diseases : a controlled study of treatments and early prognosis
Gastroenterology , 1972, 63, 5, 820-833.
- 140 - *Standardization of nomenclature*,
Diagnostic criteria and diagnostic methodology (Fogarty international seminar Proceeding n° 22) edited by Leevy Ch, Sherlock S. Popper H.
DHEW Publication n° (NIH) 76-725.
Washington, DC, US, Government Printing Office, 1976
- 141 - STERNLIEB I. and SCHEINBERG IH
Chronic Hepatitis as first manifestation of Wilson 's disease
Ann. Intern. Med., 1972, 76, 59-64.
- 142 - SUMMERSKILL WHJ
Chronic active liver disease. Evaluation and Treatment
Viewpoints on digest. disease 1973, 5, 3.
- 143 - SUMMERSKILL WHJ
Chronic active liver disease reexamined : prognosis hopeful
Gastroenterology, 1974, 66, 450 - 464.
- 144 - THALER H.
The natural history of chronic hepatitis. In "the liver and its diseases"
F. Schaffner, S. Sherlock, CM Leevy editors. Geng. Thème publishers,
Stuttgart, 1974, ,p. 207-215.
- 145- THOMAS F.B.
Chronic aggressive hepatitis induced by halothane
Ann. ind. med. , 1974, 81, 487-489.
- 146 - THOMAS M., ROSNER D, NUSINOVICI V. et CAROLI J.
Essai de classification, évolution et éléments du pronostic des hépatites chroniques
Ann. Med. Int. 1972, 123, 107-118.
- 147 - THOMPSON R.A., CARTER R., STOCKES R.P., GEDDES A.M. and GOODALL J.A.D.
Serum immunoglobulins, complement component levels and autoantibodies in liver disease
Clin. exp. immunol, 1973, 14, 335-346.

- 148 - TISDALE W.A.
Subacute hepatitis
New Engl. J. Med, 1963, 268, 138-142 .
- 149 - TONG M.J.
NYSTROM J.S., REDEKER AG (et al)
Failure of transfer factor therapy in chronic active type B hepatitis
New Engl. J. Med, 1976, 295, 209-211 .
- 150 - TREPO CH.
Detection et rôle des immuns complexes Ag-Ac HBS dans la pathogénie des manifestations hépatiques et extra-hépatiques induites par le virus de l'hépatite B (résumé)
Lyon Med., 1976, 235, 772.
- 151 - TREPO Ch.
Comment prédire l'évolution des hépatites virales
CML, 1976, 1, 27, 1877-1879.
- 152 - TREPO CH.
Titres et travaux scientifiques
Lyon, 1977; Ed l'Hermès,
- 153 - TREPO Ch.
Les virus de l'hépatite : identification et mécanismes immuno-pathogéniques.
RP, 1978, 28, 25, 1871-1879 .
- 154 - TREPO Ch.
GIRARD M, PRINCE AM.
Raynaud's syndrome and hepatitis B antigenemia
Communication personnelle 1977
- 155 - TREPO Ch,
MONIER J.C., SEPETJIAN M.
Intérêt de la recherche des antigènes et des anticorps HBS, HBC et HBe dans les infections par le virus de l'hépatite B
Lyon Med. , 1976, 235, 11, 951-958 .
- 156 - TREPO Ch.
SCHAEFER R.A. , VITVITSKI L. , PRINCE AM.
Hepatitis B core and surface antigens, immunoglobulins and complement in liver biopsies detected by direct immunofluorescence (abstract)
Clin.Res, 1975, 23, 258 .
157. - TREPO C.
THIVOLET J.
Antigène Australia, hépatite virale et périartérite noueuse
Nouv. Med, 1970, 78, 1575
- 158 - VAUZELLE J.L., PATRICOT L.M.
Aperçu histo-pathologique sur les hépatites virales
CML, 1976, 1, 27, 1872-1874.
- 159 - VERNACE S, PARONETTO F, et SCHAFFNER F.
Immune reactions and Australia antigen in chronic aggressive hepatitis
gastro-enterology 1971, 60, 182.

- 160 - VIDO I., SELMAIR H., WILDHIRT E. and ORTMANS H.
Zur Prognose der chronischen Hepatitis.
I. Formen und Entwicklungsstudien (abstract)
Deutsch. Med. Wshr., 1969, 94, 2215-2220.
- 161- VISCHER T.L.
Australia antigen and auto antibodies in chronic hepatitis
Brit. Med. J. , 1970, 2, 695-698.
- 162 - VITREY D., TEMPELHOFF G., ROBERT D., TREPO C., PALIARD P.,
Identification dans le foie et le sérum de l'antigène de surface
de l'hépatite B.
Nouv. Press. Med. , 1977, 6, 637-638.
- 163 - VOGTEN A.J.M., SCHALM S.W., SUMMERSKILL WHJ, SMITH J.L., GITNICK G.L.,
MURPHY B.L., MAYNARD J.E.
Behaviour of e antigen and antibody during chronic active liver disease.
Relation to HB antigen-antibody system and prognosis.
Lancet, 1976, 2, 126-128
- 164 - VOGTEN AJM, SUMMERSKILL WHJ, GITNICK G.L., SCHALM S. W, SMITH J.L.,
MURPHY B.L.
Behaviour of e Antigen and Antibody during chronic active liver disease
Relation to HB Antigen-Antibody system and prognosis
Lancet, 1976, 17, 126-128.
- 165 - WALDENSTRÖM J.
Leber, Blutproteine und Nahrungseiwiss Stoffwechsel
Sonderbrand XV, p. 8, TANUNG, Bad Kissingen, 1950
- 166 - WALDENSTRÖM J.
Leber, blutproteine und nahrungseiswess
Dtsch Gesellsch. G. verd. n. Staf. 1950, 15, 113-121.
- 167 - WALKER J.G.
DONIACH D, ROITT JM, SHERLOCK S.
Serological test in diagnosis of primary biliary cirrhosis
Lancet, 1965, 1, 827-831-
- 168 - WILKINSON M, SACKER L.S.
The lupus hythematosus cell and its significance
Brit. Med. J., 1957, 2, 661-665.
- 169 - WILLOCKX RG, ISSELBACHER KJ
Chronic liver disease in young people : clinical features and
course in thirty-three patients
Amer. J. Med. , 1961, 30, 185-195,
- 170 - WOLFE J.P., METZGER DL, GOLDSTEIN RC,
Aspirin hepatitis
Ann. Int. Med., 1974, 80, 74-76.
- 171 - WRIGHT R.
Australia antigen and smooth-muscle antibody in acute and chronic
hepatitis
Lancet, 1970, 1, 521-522

172 - ZIMMERMAN H.J.

Editorial - Aspirin - induced hepatic injury
Ann. Int. Med. 1974, 80, 103-105.

